



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛОГУФЕН®

Торговое название препарата: Логуфен®

Действующее вещество (МНН): леветирацетам

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активное вещество: леветирацетам 250 мг, 500 мг;

вспомогательные вещества:

Таблетки 250 мг:

крахмал кукурузный, повидон (PVP K30), натрия кроскармеллоза, очищенная вода, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, Opadry (II) 85G68918 белый (Поливиниловый спирт, диоксид титана (E171), тальк, макрогол, лецитин).

Таблетки 500 мг:

крахмал кукурузный, повидон (PVP K30), натрия кроскармеллоза, очищенная вода, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, Opadry (II) 85G52482 желтый (Поливиниловый спирт, диоксид титана (E171), тальк, макрогол, лецитин, оксид железа желтый (E172)).

Описание:

Таблетки 250 мг:

таблетки с пленочным покрытием, овальной формы, от белого до почти белого цвета с разделительной линией на одной стороне.

Таблетки 500 мг:

таблетки с пленочным покрытием, овальной формы, желтого цвета с разделительной линией на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: противосудорожные средства. Прочие противосудорожные средства.

Код АТХ: N03AX14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Активное вещество леветирацетам, является производным пирролидона (S-энантиомер α-этил-2-оксо-1-пирролидинацетамида), по химической структуре отличающееся от известных противосудорожных лекарственных средств.

Механизм действия леветирацетама еще предстоит полностью выяснить. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показывают, что леветирацетам не изменяет основные характеристики клеток и нормальную нейротрансмиссию.

Исследования *in vitro* показывают, что леветирацетам влияет на внутринейрональные уровни Ca^{2+} путем частичного ингибирования токов Ca^{2+} N-типа и уменьшения высвобождения Ca^{2+} из внутринейрональных депо. Он также частично нивелирует угнетение ГАМК и глицин-управляемых токов, обусловленных действием цинка и β-карболинов. Кроме того, в исследованиях *in vitro* было показано, что леветирацетам связывается со специфическим участком в ткани мозга грызунов. Это место связывания представляет собой синаптический везикулярный протеин 2A, который, как полагают, участвует в слиянии везикул и экзоцитозе нейромедиаторов. Леветирацетам и родственные аналоги демонстрируют ранговый порядок сродства к связыванию с белком синаптических везикул 2A, который коррелирует с эффективностью их противосудорожной защиты в

аудиогенной модели эпилепсии на мышах. Это показывает, что взаимодействие между леветирацетамом и синаптическим везикулярным протеином 2A, по-видимому, вносит вклад в противоэпилептический механизм действия лекарственного средства.

Леветирацетам индуцирует защиту от судорог в широком спектре моделей на животных с частичными и первичными генерализованными припадками, не оказывая проконвульсивного эффекта. Основной метаболит неактивен.

У человека, активность как при частичной, так и при генерализованной эпилепсии (эпилептиформный разряд / фотопароксизмальный ответ) подтвердила широкий спектр фармакологического профиля леветирацетама.

Фармакокинетика

Леветирацетам характеризуется высокой растворимостью и проницаемостью. Фармакокинетика носит линейный характер, не зависит от времени и характеризуется низкой вариабельностью внутри и между субъектами. После повторного применения препарата клиренс не меняется. Признаков влияния пола, расы или циркадного ритма на фармакокинетику не отмечается. Профиль фармакокинетики одинаковый у здоровых добровольцев и больных эпилепсией.

Благодаря полному и линейному всасыванию, уровни препарата в плазме можно предсказать, исходя из пероральной дозы леветирацетама, выраженной в мг / кг массы тела. Поэтому нет необходимости в мониторинге уровня леветирацетама в плазме.

У взрослых и детей отмечается значительная корреляция между концентрацией препарата в слюне и плазме (соотношение концентраций в слюне / плазме колебалось от 1 до 1,7 после приема таблеток перорально и через 4 часа после приема перорального раствора).

Всасывание

Леветирацетам быстро всасывается после перорального применения. Абсолютная пероральная биодоступность близка к 100%.

Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 1,3 часа после приёма препарата. Равновесное состояние достигается через 2 дня применения препарата дважды в сутки.

Максимальная концентрация (C_{max}) обычно составляет 31 и 43 мкг / мл после разовой дозы 1000 мг и повторной дозы 1000 мг дважды в сутки, соответственно. Степень всасывания не зависит от дозы и не изменяется под действием пищи.

Распределение

Данных о распределении препарата в тканях человека нет.

Ни леветирацетам, ни его основной метаболит значительным образом не связываются с белками плазмы крови (<10%).

Объём распределения леветирацетама составляет от 0,5 до 0,7 л / кг, что примерно равно общему объёму воды в организме.

Метаболизм

Леветирацетам метаболизируется не значительно. Основным путем метаболизма (24% дозы) является ферментный гидролиз ацетамидной группы. Изоферменты цитохрома P₄₅₀ не участвуют в образовании основного метаболита - *ucb L057*. Гидролиз ацетамидной группы наблюдается во многих тканях, включая клетки крови. Метаболит *ucb L057* является фармакологически неактивным.

Также, определены два второстепенных метаболита. Один, образующийся в результате гидроксилирования пирролидинового кольца (1,6% от дозы), второй - в результате размыкания пирролидинового кольца (0,9% от дозы).

Другие, не идентифицированные компоненты, составляли только 0,6% дозы.

Взаимного преобразования энантиомеров леветирацетама или его основного метаболита в условиях *in vivo* не наблюдается.

Показано, что леветирацетам и его основной метаболит *in vitro* не ингибируют основные изоформы цитохрома P₄₅₀ печени человека (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2),

глюкуронилтрансферазы (UGT 1A1 и UGT 1A6) и активности эпоксидгидроксилазы. Кроме того, леветирацетам не влияет на глюкуронидирование вальпроевой кислоты *in vitro*.

В культуре гепатоцитов человека леветирацетам проявляет слабое влияние или совсем не влияет на конъюгацию CYP1A1, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам вызывает умеренную индукцию CYP2B6 и CYP3A4. Данные *in vitro* и данные *in vivo* по взаимодействию с оральными контрацептивами, дигоксином и варфарином указывают на то, что в условиях *in vivo* значимой индукции ферментов не ожидается. Поэтому взаимодействие препарата Логуфен[®] с другими веществами маловероятно.

Выведение

Период полувыведения препарата из плазмы у взрослых составляет 7 ± 1 ч и не зависит от дозы, пути введения или повторного применения. Средний общий клиренс составляет 0,96 мл / мин / кг.

Основное количество препарата, в среднем 95% дозы, выводится почками (примерно 93% дозы выводится в течение 48 часов). С калом выводится лишь 0,3% дозы.

Кумулятивная экскреция леветирацетама и его основного метаболита с мочой составляет 66% и 24% дозы соответственно, в течение первых 48 часов.

Почечный клиренс леветирацетама и *ucb* L057 составляет 0,6 и 4,2 мл / мин / кг соответственно, что свидетельствует о выведении леветирацетама путем клубочковой фильтрации с последующей реабсорбцией в канальцах. Основной метаболит также выводится путем активной канальцевой секреции в дополнение к клубочковой фильтрации. Выведение леветирацетама коррелирует с клиренсом креатинина.

Особые группы пациентов

Пожилые

У пожилых людей период полувыведения увеличивается примерно на 40% (от 10 до 11 часов). Это связано с ослаблением почечной функции у этой популяции (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции почек

Видимый общий клиренс леветирацетама и его основного метаболита коррелирует с клиренсом креатинина. Поэтому рекомендуется корректировать ежедневную поддерживающую дозу препарата Логуфен[®] на основе показателей клиренса креатинина у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

У пациентов с анурией в терминальной стадии болезни почек период полувыведения составляет приблизительно 25 и 3,1 часа соответственно, в период между сеансами диализа и во время его проведения.

Частичное выведение леветирацетама составляет 51% во время обычного 4-часового сеанса диализа.

Печёночная недостаточность

Клиренс леветирацетама не изменяется у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени. У большинства пациентов с тяжёлыми нарушениями печени клиренс леветирацетама был снижен более, чем на 50% из-за сопутствующего нарушения почек (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Детская популяция

Дети (от 4 до 12 лет)

После однократного перорального приёма дозы (20 мг/кг) у детей с эпилепсией (от 6 до 12 лет) период полувыведения леветирацетама составляет 6,0 часа. Видимый клиренс, откорректированный с учетом массы тела, примерно на 30% выше, чем у взрослых пациентов с эпилепсией.

После повторного перорального приема доз (от 20 до 60 мг/кг/день) у детей больных эпилепсией (от 4 до 12 лет) леветирацетам быстро абсорбируется. Пиковая концентрация в плазме наблюдается от 0,5 до 1,0 часа после применения дозы. Максимальная концентрация и площадь под кривой «концентрация – время» растут линейно и зависят от дозы. Период

полувыведения составляет приблизительно 5 часов. Видимый общий клиренс - 1,1 мл /мин / кг.

Младенцы и дети (от 1 месяца до 4 лет)

После однократного приема (20 мг/кг) раствора для перорального применения, 100 мг/мл, детьми с эпилепсией (от 1 месяца до 4 лет) леветирацетам быстро абсорбируется, а пиковые концентрации в плазме наблюдаются примерно через 1 час после приёма дозы.

Фармакокинетические результаты показали, что период полувыведения короче (5,3 часа), чем у взрослых (7,2 часа), а видимый клиренс быстрее (1,5 мл/мин/кг), чем у взрослых (0,96 мл/мин/кг).

В фармакокинетическом анализе популяции, проводимом у пациентов в возрасте от 1 месяца до 16 лет, масса тела значительно коррелирует с видимым клиренсом (клиренс увеличивался с увеличением массы тела) и видимым объемом распределения.

Возраст также влияет на оба параметра. Этот эффект выражен для младенцев и уменьшается по мере увеличения возраста, становясь незначительным к 4 годам.

В обоих фармакокинетических анализах популяции наблюдается увеличение видимого клиренса леветирацетама примерно на 20%, когда он применяется совместно с противосудорожным средством, являющимся индуктором ферментов.

Показания к применению

Логуфен® показан в качестве монотерапии при лечении парциальных припадков, с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых, и подростков в возрасте от 16 лет, у которых впервые диагностирована эпилепсия.

Логуфен® показан в качестве вспомогательной терапии:

- при лечении парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых, подростков, и детей с эпилепсией старше 6 лет;
- при лечении миоклонических припадков у взрослых и подростков старше 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией;
- при лечении первичных генерализованных тонико-клонических припадков у взрослых и подростков старше 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией.

Способ применения и дозы

Дозировка

Монотерапия для взрослых и подростков от 16 лет

Монотерапию взрослых и детей старше 16 лет следует начинать с рекомендуемой дозы 500 мг / сут (250 мг 2 раза в сутки) с последующим повышением дозы до 1000 мг / сутки (по 500 мг 2 раза в сутки) через 2 недели. Доза может быть увеличена на 500 мг / сут (по 250 мг 2 раза в сутки) каждые 2 недели, в зависимости от клинического эффекта. Максимальная суточная доза составляет 3000 мг / сутки (1500 мг 2 раза в сутки).

Дополнительная терапия для взрослых (≥18 лет) и подростков (от 12 до 17 лет) весом 50 кг и более

Первоначальная терапевтическая доза составляет 1000 мг / сут (500 мг 2 раза в сутки). Эта доза назначается в первый день лечения.

В зависимости от клинического эффекта и переносимости препарата, суточную дозу можно увеличить до максимальной 3000 мг / сутки (1500 мг 2 раза в сутки). Изменять дозу на 1000 мг/сут (500 мг 2 раза в сутки) можно каждые 2-4 недели.

Отмена

Если необходима отмена применения леветирацетама, рекомендуется прекращать приём постепенно (например, у взрослых и подростков весом более 50 кг: 500 мг два раза в день снижается каждые две-четыре недели, у младенцев старше 6 месяцев, детей и подростков весом менее 50 кг: снижение дозы не должно превышать 10 мг/кг дважды в день на каждые две недели, у младенцев (младше 6 месяцев): уменьшение дозы не должно превышать 7 мг/кг два раза в день на каждые две недели).

Особые группы пациентов

Пожилые (65 лет и старше)

Коррекция дозы рекомендуется пожилым пациентам с нарушениями функции почек (см. «Нарушение функции почек» ниже).

Нарушение функции почек

Суточная доза должна быть индивидуально скорректирована в соответствии с состоянием функции почек.

Для взрослых пациентов скорректируйте дозу, как указано в нижеприведённой таблице.

Для корректировки дозы по таблице необходимо определить уровень клиренса креатинина (CL_{Cr}) в мл / мин. CL_{Cr} в мл/мин для взрослых и подростков с массой тела более 50 кг можно рассчитать, исходя из концентрации сывороточного креатинина, по следующей формуле:

$$\text{CL}_{Cr} (\text{мл/мин}) = \frac{[140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{вес (кг)}}{72 \times \text{сывороточный креатинин (мг/дл)}} \times 0.85 \text{ для женщин}$$

Далее CL_{Cr} корректируется к площади поверхности тела (BSA) следующим образом:

$$\text{CL}_{Cr} (\text{мл/мин/1.73 м}^2) = \frac{\text{CL}_{Cr} (\text{мл/мин})}{\text{BSA предмет (м}^2)} \times 1.73$$

Режим дозирования для взрослых пациентов и подростков, весом более 50 кг с нарушением функции почек:

Группа	Клиренс креатинина (мл/мин/1.73 м ²)	Доза и частота
Нормальная	> 80	500 до 1,500 мг дважды в день
Лёгкая	50-79	500 до 1,000 мг дважды в день
Средняя	30-49	250 до 750 мг дважды в день
Тяжёлая	<30	250 до 500 мг дважды в день
Конечная стадия почечной недостаточности у пациентов, проходящих диализ ⁽¹⁾	-	500 до 1,000 мг один раз в день ⁽²⁾

⁽¹⁾ В первый день лечения леветирацетамом рекомендуется прием ударной дозы 750 мг.

⁽²⁾ После диализа рекомендуется прием дополнительной дозы 250-500 мг.

Для детей с почечной недостаточностью дозу леветирацетама необходимо корректировать в соответствии с состоянием почечной функцией, поскольку клиренс леветирацетама связан с почками. Данная рекомендация основывается на изучении взрослых пациентов с нарушением функции почек.

Для подростков, детей и младенцев CL_{Cr} в мл/мин/1.73 м² можно рассчитать, исходя из концентрации сывороточного креатинина (мг / дл), применяя следующую формулу (формула Шварца):

$$\text{CL}_{Cr} (\text{мл/мин/1.73 м}^2) = \frac{\text{Высота (см)} \times k_s}{\text{Сывороточный креатинин (мг/дл)}}$$

$k_s = 0.45$ в случае младенцев до 1 года; $k_s = 0.55$ у детей младше 13 лет и у подростков женского пола; $k_s = 0.7$ у подростков мужского пола.

Режим дозирования для младенцев, детей и подростков с нарушением функции почек, чей вес составляет менее 50 кг:

Группа	Клиренс креатинина (мл/мин/1.73 м ²)	Доза и частота ⁽¹⁾
		Дети и подростки весом 25 до 50 кг
Нормальная	>80	10 до 30 мг/кг (0.10 до 0.30 мл/кг) два раза в день
Лёгкая	50-79	10 до 20 мг/кг (0.10 до 0.20 мл/кг) два раза в день
Средняя	30-49	5 до 15 мг/кг (0.05 до 0.15 мл/кг) два раза в день
Тяжёлая	<30	5 до 10 мг/кг (0.05 до 0.10 мл/кг) два раза в день
Конечная стадия почечной недостаточности у пациентов, проходящих диализ	--	10 до 20 мг/кг (0.10 до 0.20 мл/кг) один раз в день ^{(2) (3)}

⁽¹⁾ Раствор леветирацетама для перорального применения следует использовать для доз менее 250 мг, для доз, не кратных 250 мг, когда рекомендации по режиму дозирования недостижимы при приеме нескольких таблеток и для пациентов, которые не могут проглотить таблетку.

⁽²⁾ В первый день лечения рекомендуется применять ударную дозу леветирацетама 15 мг / кг.

⁽³⁾ После диализа рекомендуется применять дополнительную дозу 5-10 мг / кг.

Нарушение функции печени

Для пациентов с лёгким и умеренным нарушением функции печени коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени клиренс креатинина может не в полной мере отражать степень почечной недостаточности. Поэтому для пациентов с клиренсом креатинина <60 мл / мин / 1,73 м² суточную поддерживающую дозу рекомендуется снизить на 50%.

Дети

Леветирацетам в форме таблеток не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 6 лет. Кроме того, имеющиеся дозы таблеток не подходят для начального лечения детей с массой тела до 25 кг, для пациентов, которые не могут проглотить таблетки, или для применения доз до 250 мг.

Монотерапия

Безопасность и эффективность применения леветирацетама качестве монотерапии у детей и подростков в возрасте до 16 лет в не были установлены. Данные отсутствуют.

Дополнительная терапия для детей в возрасте от 6 до 23 месяцев, детей (от 2 до 11 лет) и подростков (от 12 до 17 лет) весом менее 50 кг

Раствор леветирацетама для перорального применения является предпочтительным для применения у младенцев и детей в возрасте до 6 лет.

Для детей 6 лет и старше, раствор леветирацетама для перорального применения следует применять для доз до 250 мг, при дозах, не кратных 250 мг, когда рекомендации по режиму дозирования не достижимы при приеме нескольких таблеток и для пациентов, которые не могут глотать таблетки.

Следует использовать самую низкую эффективную дозу. Начальная доза для ребенка или подростка весом 25 кг должна составлять 250 мг два раза в день с максимальной дозой 750 мг два раза в день. Доза у детей 50 кг или больше такая же, как у взрослых.

Вспомогательная терапия для младенцев в возрасте от 1 месяца до 6 месяцев

Раствор леветирацетама для перорального применения показан для использования у младенцев.

Способ применения

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой следует принимать внутрь, запивая достаточным количеством жидкости, независимо от приёма пищи. Суточная доза делится пополам и принимается в два приёма.

Побочные действия

Наиболее часто сообщаемые побочные реакции: назофарингит, сонливость, головная боль, усталость и головокружение.

Представленный ниже профиль побочных эффектов основан на анализе объединенных плацебо-контролируемых клинических исследований со всеми изученными показаниями, в общей сложности 3416 пациентов, проходивших лечение леветирацетамом. Эти данные дополняются использованием леветирацетама в соответствующих открытых исследованиях, а также постмаркетингового опыта. Профиль безопасности леветирацетама, как правило, аналогичен по возрастным группам (взрослые и дети) и по утвержденным показаниям эпилепсии.

Неблагоприятные реакции, о которых сообщалось в клинических исследованиях (взрослые, подростки, дети и младенцы > 1 месяца) и из постмаркетингового опыта, перечислены в следующей таблице для каждого класса системы органов и частоты. Побочные реакции предоставлены в порядке уменьшения серьезности и их частота определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$) и очень редко ($< 1/10,000$).

Класс системы органов	Категория частоты			
	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии	Назофарингит			Инфекции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Тромбоцитопения, лейкопения	Панцитопения, нейтропения, агранулоцитоз
Нарушения со стороны иммунной системы				Реакция на лекарственное средство с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS), Гиперчувствительность (включая ангиоотёк и анафилаксию)
Нарушения со стороны метаболизма и питания		Анорексия	Потеря веса, набор веса	Гипонатриемия
Психические расстройства		Депрессия, враждебность /	Суицидальная попытка, суицидальные	Совершённое самоубийство,

		агрессия, чувство тревоги, бессонница, нервозность / раздражitel ность	мысли, психотическое расстройство, неадекватное поведение, галлюцинации, гнев, состояние спутанности сознания, паническая атака, аффективная лабильность / перепады настроения, ажитация	расстройство личности, патологическое мышление
Нарушение со стороны нервной системы	Сонливость, головная боль	Конвульсия, нарушение равновесия, головокруже ние, летаргия, тремор	Амнезия, нарушение памяти, нарушение координации / атаксия, парестезия, нарушение внимания	Хореоатетоз, дискинезия, гиперкинезия
Нарушения со стороны органа зрения			Диплопия, размытое зрение	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Вертиго		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Кашель		
Желудочно- кишечные нарушения		Боль в животе, диарея, диспепсия, рвота, тошнота		Панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящ их путей			Отклонения от нормы результатов печеночных проб	Печёночная недостаточность, гепатит
Нарушения со стороны почек и				Острое повреждение почек

мочевыводящих путей				
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		Сыпь	Алоpecia, экзема, зуд,	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса Джонсона, мультиформная эритема
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			Мышечная слабость, миалгия	Рабдомиолиз и повышенный уровень креатинфосфокиназы крови*
Общие нарушения и реакции в месте введения		Астения/усталость		
Травмы, интоксикации и осложнения процедур			Травмы	

*Распространено значительно выше у японцев по сравнению с пациентами неазиатского происхождения.

Случаи энцефалопатии, которая возникала после применения леветирацетама, наблюдались редко. Эти побочные эффекты, как правило, возникали в начале лечения (от нескольких дней до нескольких месяцев) и были обратимыми после прекращения лечения.

Описание некоторых побочных реакций

Риск анорексии выше, если леветирацетам применяется совместно с топираматом.

При проявлениях алопеции, в некоторых случаях отмечалось восстановление волосяного покрова после отмены леветирацетама.

В некоторых случаях панцитопении было выявлено подавление функций костного мозга.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к леветирацетаму или к другим производным пирролидона, а также к любым вспомогательным веществам препарата.

Лекарственные взаимодействия

Противоэпилептические препараты

Данные домаркетинговых клинических исследований, проведенных на взрослых, показали, что леветирацетам не оказывает влияния на другие противоэпилептические препараты (фенитоин, карбамазепин, вальпроовая кислота, фенобарбитал, ламотриджин, габапентин и примидон), а они в свою очередь не влияют на фармакокинетику леветирацетама.

Как и у взрослых, отсутствуют данные клинически значимых лекарственных взаимодействий у пациентов детского возраста, получавших до 60 мг / кг / сут леветирацетама.

Ретроспективная оценка фармакокинетических взаимодействий у детей и подростков с эпилепсией (от 4 до 17 лет) подтвердила, что вспомогательная терапия леветирацетамом, применяемым перорально, не влияет на равновесные концентрации в плазме крови одновременно применяемых карбамазепина и вальпроата.

Тем не менее, данные свидетельствуют о том, что клиренс леветирацетама на 20% выше у детей, принимающих противосудорожные лекарственные препараты, являющиеся индукторами ферментов. Коррекция режима дозирования в этом случае не требуется.

Пробенецид

Пробенецид (500 мг 4 раза в сутки) - препарат, блокирующий секрецию почечных канальцев, подавляет почечный клиренс основного метаболита, но не самого леветирацетама. Тем не менее, концентрации этого метаболита остаются низкими.

Метотрексат

Сообщалось, что сопутствующее применение леветирацетама и метотрексата снижает клиренс метотрексата, приводя к увеличению/продлению концентрации метотрексата в крови до потенциально токсичных уровней. Уровни метотрексата и леветирацетама в крови следует тщательно контролировать у пациентов, получающих лечение двумя препаратами одновременно.

Пероральные контрацептивы

Леветирацетам в суточной дозе 1000 мг не изменяет фармакокинетику пероральных противозачаточных средств (этинилэстрадиола и левоноргестрела), эндокринные показатели (лютеинизирующий гормон и прогестерон) не изменяются. Леветирацетам в суточной дозе 2000 мг не изменяет фармакокинетику дигоксина и варфарина, протромбиновое время остаётся неизменным. Совместное применение с дигоксином, оральными контрацептивами и варфарином не влияет на фармакокинетику леветирацетама.

Слабительные средства

В отдельных случаях сообщалось о снижении эффективности леветирацетама при одновременном применении осмотического слабительного средства макрогол с леветирацетамом, принимаемым внутрь. Поэтому, макрогол не следует принимать перорально в течение одного часа до и в течение одного часа после приема леветирацетама.

Пища и алкоголь

Степень абсорбции леветирацетама не изменяется пищей, но скорость абсорбции немного уменьшается.

Данных о взаимодействии леветирацетама с алкоголем нет.

Особые указания

Нарушение функции почек

Применение леветирацетама пациентами с почечной недостаточностью может потребовать корректировки режима дозирования. У пациентов с тяжелой печёночной недостаточностью рекомендуется оценка функции почек перед выбором дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Острое повреждение почек

Применение леветирацетама очень редко сопровождалось острым поражением почек, время до возникновения которого колебалось от нескольких дней до нескольких месяцев.

Анализ крови

В связи с применением леветирацетама - как правило, в начале лечения были описаны редкие случаи снижения количества клеток крови (нейтропения, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения и панцитопения). Рекомендуется проводить развернутый анализ крови пациентам, у которых наблюдается значительная слабость, лихорадка, рецидивирующие инфекции или нарушения свертываемости крови (см. раздел «Побочные действия»).

Суицид

У пациентов, получавших лечение противосудорожными препаратами (в т.ч. леветирацетамом), отмечались случаи суицида, попыток суицида, суицидальных мыслей и поведения.

Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний противоэпилептических лекарственных препаратов показал небольшой повышенный риск суицидальных мыслей и поведения. Механизм этого риска неизвестен.

В связи с наличием такого риска состояние пациентов следует контролировать по признакам депрессии, суицидальных мыслей и поведения и при необходимости корректировать лечение. Пациентам (и опекунам пациентов) следует посоветовать обратиться за медицинской помощью, если появятся признаки депрессии и/или суицидальные мысли или поведение.

Дети

Препарат в форме таблеток не пригоден для применения младенцам и детям до 6 лет. Имеющиеся данные в отношении детей не предполагают влияния на рост и половое созревание. Однако, долгосрочные последствия на способность к обучению, интеллект, рост, эндокринную функцию, половое созревание и детородный потенциал у детей остаются неизвестными.

Применение при беременности и период лактации

Беременность

Результаты у более чем 1000 женщин, принимавших в качестве монотерапии леветирацетам в течение первого триместра беременности, зафиксированы в постмаркетинговых данных из нескольких проспективных реестров беременности. В целом эти данные не предполагают существенного увеличения риска серьезных врожденных пороков развития, хотя тератогенный риск нельзя полностью исключить. Терапия несколькими противоэпилептическими лекарственными средствами связана с более высоким риском врожденных пороков развития, чем монотерапия, поэтому следует предпочесть монотерапию. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность.

Логуфен® не рекомендуется во время беременности и у женщин детородного возраста не использующих контрацепцию, кроме случаев клинической необходимости.

Физиологические изменения во время беременности могут влиять на концентрацию леветирацетама. Во время беременности наблюдается снижение концентрации леветирацетама в плазме крови. Это снижение более выражено в третьем триместре (до 60% от исходной концентрации до беременности). Беременным женщинам, получающим леветирацетам, необходимо обеспечить соответствующее клиническое сопровождение. Прекращение противоэпилептического лечения способно привести к обострению болезни, что может быть вредно для матери и плода.

Лактация

Леветирацетам проникает в грудное молоко женщины. Поэтому кормление грудью не рекомендуется.

Однако, если леветирацетам необходимо применять в период кормления грудью, следует оценить пользу/риск лечения и важность кормления грудью.

Фертильность

В исследованиях на животных влияния на фертильность обнаружено не было. Клинических данных нет, потенциальный риск для человека неизвестен.

Способность управлять транспортным средством и другими механизмами

Леветирацетам незначительно или умеренно влияет на способность управлять автотранспортом или другими механизмами. По причине возможной индивидуальной чувствительности некоторые пациенты могут отмечать сонливость, головокружение и другие симптомы, связанные с влиянием на центральную нервную систему, особенно в начале лечения или в процессе увеличения дозы. Поэтому таким пациентам рекомендуется соблюдать осторожность при выполнении квалифицированных задач, например, управлять транспортным средством или другим механизмом. Пациентам рекомендуется не управлять и не использовать машины до тех пор, пока не будет установлено, что их способность выполнять такие действия не нарушена.

Передозировка

Симптомы

При передозировке леветирацетамом наблюдается сонливость, возбуждение, агрессия, угнетение дыхания, угнетение сознания, кома.

Лечение

В случае острой передозировки необходимо промывать желудок или вызвать рвоту. Специфического антидота для леветирацетама нет. Лечение передозировки симптоматическое и может включать гемодиализ.

Эффективность выведения диализатором составляет 60% для леветирацетама и 74% для основного метаболита.

Форма выпуска

По 10 таблеток в ПВХ/ПВДХ Аллю блистере.

По 3, 6 или 10 блистеров в картонной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Kusum Healthcare Pvt. Ltd.

Адрес производства

SP-289(A), RIICO Industrial Area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), Индия.

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:

ИП ООО "BARAKA DORI FARM"

100022, Республика Узбекистан, г. Ташкент, Яккасарайский район, ул. Кичик Халка Йули, д. 91.

Тел.: + 998 78 150 97 97; факс: + 998 78 150 97 87

Сот.: + 998 93 388 87 82

E-mail: pv@kusum.uz

Web-сайт: kusum.uz