

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ

Регистрационный номер: ЛП-005244

Торговое наименование: Леветирацетам

Международное непатентованное наименование: леветирацетам

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на 1 таблетку 250 мг

Действующее вещество: леветирацетам – 250,00 мг.

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 16,80 мг; кроскармеллоза натрия – 11,60 мг; повидон-К25 – 7,25 мг; кремния диоксид коллоидный – 2,90 мг; магнеия стеарат – 1,45 мг.

Состав оболочек: поливиниловый спирт – 4,00 мг; макрогол-4000 – 2,00 мг; титана диоксид– 1,50 мг.

Состав на 1 таблетку 500 мг

Действующее вещество: леветирацетам – 500,00 мг.

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 33,60 мг; кроскармеллоза натрия – 23,20 мг; повидон-К25 – 14,50 мг; кремния диоксид коллоидный – 5,80 мг; магнеия стеарат – 2,90 мг.

Состав оболочек: поливиниловый спирт – 8,00 мг; макрогол-4000 – 4,00 мг; титана диоксид - 3,00 мг.

Состав на 1 таблетку 750 мг

Действующее вещество: леветирацетам – 750,00 мг.

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 50,40 мг; кроскармеллоза натрия – 34,80 мг; повидон-К25 – 21,75 мг; кремния диоксид коллоидный – 8,70 мг; магнеия стеарат – 4,35 мг.

Состав оболочек: поливиниловый спирт – 12,00 мг; макрогол-4000 - 6,00 мг; титана диоксид – 4,50 мг.

Состав на 1 таблетку 1000 мг

Действующее вещество: леветирацетам – 1000,00 мг.

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 67,20 мг; кроскармеллоза натрия – 46,40 мг; повидон-К25 – 29,00 мг; кремния диоксид коллоидный – 11,60 мг; магнеия стеарат – 5,80 мг.

Состав оболочек: поливиниловый спирт – 16,00 мг; макрогол-4000 – 8,00 мг; титана диоксид – 6,00 мг.

Описание

Дозировка 250 мг.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Дозировка 500 мг.

Круглые двояковыпуклые таблетки с риской, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Дозировка 750 мг.

Капсулообразные двояковыпуклые таблетки с риской, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Дозировка 1000 мг.

Овальные двояковыпуклые таблетки с риской, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

На поперечном разрезе таблеток любой дозировки видно ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство.

Код АТХ: N03AX14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Действующее вещество препарата, леветирацетам, является производным пирролидона (S-энантиомер α-тил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамид), по химической структуре отличается от других противосудорожных средств.

Механизм действия

Механизм действия леветирацетата до конца не выяснен, но он отличается от механизма действия других противосудорожных средств. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано, что леветирацетам не влияет на основные свойства клетки и нормальную нервную передачу.

В исследованиях *in vitro* показано, что, частично снижая кальциевые токи N-типа и уменьшая высвобождение ионов кальция из внутриклеточных депо нейрона, леветирацетам изменяет концентрацию ионов кальция внутри нейрона. В дополнение к этому он частично устраняет уменьшение токов, вызванных цинком и В-каротином через ГАМК и глицин-зависимые каналы. Один из предполагаемых механизмов основан на доказанном связывании с гликопротеином синаптического везику SV2A, содержащимся в сером веществе головного и спинного мозга. Считается, что таким образом реализуется противосудорожный эффект, который выражен в противодействии гиперсинхронизации нейронной активности. Также леветирацетам воздействует на рецепторы ГАМК и глициновые рецепторы, модулируя данные рецепторы через различные эндогенные агенты. Не изменяет нормальную нейротрансмиссию, однако подавляет эпилептиформные нейрональные вспышки, индуцированные ГАМК-агонистом биксулином, и возбуждение глотаматных рецепторов.

Фармакокинетические эффекты

Леветирацетам оказывает противосудорожное действие на многих моделях парциальных и первично генерализованных судорог у животных без сопутствующего прудорожного эффекта. Основной метаболит леветирацетата неактивен. Леветирацетам проявляет противосудорожную активность при парциальной и генерализованной эпилепсии у человека (эпилептиформный в/фос/отпароксимальный ответ), что подтверждает его широкий спектр фармакологического действия.

Дополнительная терапия парциальных припадков с вторичной генерализацией или без у взрослых, подростков и детей с 1 месяца с эпилепсией:
Взрослые. Эффективность леветирацетата у взрослых была подтверждена в трех двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Было показано, что соотношение измняет частоту парциальных припадков с участием 576 пациентов в возрасте от 16 лет с впервые диагностированной эпилепсией. В исследовании были включены пациенты только с неструктурированными парциальными или генерализованными тонико-клоническими припадками. Пациенты были рандомизированы в группы лечения карбамазепином (форма с контролируемым высвобождением) в дозе 400–1200 мг/сут или леветирацетамом в дозе 1000–3000 мг/сут. Продолжительность лечения составляла до 121 нед, в зависимости от ответа. Отсутстве припадков в течение 6 месяцев было отмечено у 73% пациентов, получавших леветирацетам, и 72,8% пациентов, получавших карбамазепин. Согласованное абсолютное различие между курсами лечения составило 0,2% (95% ДИ: –7,8; 8,2). У более половины пациентов отсутствовали припадки в течение 12 месяцев (56,6% в группе получавших леветирацетам и 58,5% — карбамазепин соответственной).

При проведении исследования в клинической практике сопутствующие противоэпилептические лекарственные средства могут быть отменены для ограниченного числа пациентов, которые ответили на дополнительную терапию леветирацетамом (36 взрослых пациентов из 69).
Дополнительная терапия миоклонических судорог у взрослых и подростков с 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией
Эффективность леветирацетата была установлена в процессе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования продолжительностью 16 недель у пациентов в возрасте от 12 лет с идиопатичкой генерализованной эпилепсией с различными синдромами миоклонических судорог. Большинство пациентов имели ювенильную миоклоническую эпилепсию. Доза леветирацетата составляла 3000 мг/сут в 2 приема. 58,3% пациентов, получавших леветирацетам, и 23,3% пациентов в группе плацебо имели по крайней мере 50% уменьшение миоклонических припадков за неделю. В течение непрерывного длительного лечения у 28,6% пациентов отсутствовали миоклонические судороги по крайней мере в течение 6 мес и 21% пациентов – в течение 1 года.

Дополнительная терапия первично-генерализованных судорожных (тонико-клонических) припадков у взрослых и подростков с 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией
Эффективность леветирацетата была установлена в течение 24 нед двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, включавшего взрослых, подростков и ограниченное количество детей с идиопатической генерализованной эпилепсией с первично-генерализованными тонико-клоническими припадками (ювенильная синдромы (ювенильная миоклоническая эпилепсия, ювенильная абсанс-эпилепсия, детская абсанс-эпилепсия или эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими судорогами при пробуждении).

В этом исследовании суточная доза леветирацетата составляла 3000 мг для взрослых и подростков или 60 мг/кг для детей в 2 приема. Среди пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими припадками 72,2% получавших плацебамом и 45,2% в группе плацебо показали ≥50% уменьшение частоты припадков в течение недели. На протяжении непрерывного длительного лечения 47,4% пациентов не имели тонико-клонические припадки по крайней мере в течение 6 мес и 31,5% — в течение 1 года.

Дополнительная терапия первично-генерализованных судорожных (тонико-клонических) припадков у взрослых и подростков с 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией
Эффективность леветирацетата была установлена в течение 24 нед двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, включавшего взрослых, подростков и ограниченное количество детей с идиопатической генерализованной эпилепсией с первично-генерализованными тонико-клоническими припадками (ювенильная синдромы (ювенильная миоклоническая эпилепсия, ювенильная абсанс-эпилепсия, детская абсанс-эпилепсия или эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими судорогами при пробуждении).

В этом исследовании суточная доза леветирацетата составляла 3000 мг для взрослых и подростков или 60 мг/кг для детей в 2 приема. Среди пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими припадками 72,2% получавших плацебамом и 45,2% в группе плацебо показали ≥50% уменьшение частоты припадков в течение недели. На протяжении непрерывного длительного лечения 47,4% пациентов не имели тонико-клонические припадки по крайней мере в течение 6 мес и 31,5% — в течение 1 года.

Фармакокинетика

Леветирацетам является хорошо растворимым и проницаемым соединением. Фармакокинетический профиль носит линейный характер с низкой вариа- и межиндивидуальной вариабельностью. После длительной применения изменения клиренса не происходит. Свидетельства о наличии половых, расовых или суточных отличий отсутствуют. Фармакокинетические свойства леветирацетата у пациентов с эпилепсией и здоровых добровольцев сопоставимы.
Вследствие полной и линейной абсорбции плазменная концентрация поддается прогнозированию на основании дозы леветирацетата, выраженной в мг/кг массы тела. Поэтому контролировалось плазменную концентрацию леветирацетата не требуется.

У взрослых и детей показана высокая корреляция между концентрацией леветирацетата в плазме и слюне (отношения слюна/плазма колеблются в пределах 1-1,7 для таблеток для приема внутрь и для раствора для приема внутрь, через 4 ч после приема последнего).
Взрослые и подростки
Абсорбция
После приема внутрь леветирацетам быстро всасывается. Абсолютная биодоступность после приема внутрь близка к 100%. Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается через 1,3 ч. Равновесное состояние достигается через два дня при приеме препарата два раза в сутки. C_{max} обычно составляет 31 и 43 мг/мл после соответственно однократного приема 1000 мг и приема 1000 мг препарата два раза в сутки. Степень абсорбции не зависит от дозы и от приема пищи.

Распределение

Данные о распределении у человека отсутствуют.

Леветирацетам и его основной метаболит слабо связываются с белками плазмы (<10%). Объем распределения леветирацетата составляет около 0,5-0,7 л/кг, что приблизительно соответствует объему воды в организме.

Биотрансформация

Леветирацетам слабо метаболизируется в организме человека. Основным метаболитическим путем (24% дозы) является ферментативный гидролиз ацетамидной группы.

Изоферменты цитохрома P450 печени не участвуют в образовании основного метаболита (исб L057). Гидролиз ацетамидной группы происходит во многих тканях, включая клетки крови. Метаболит исб L057 фармакологически неактивен.

Также обнаружены два второстепенных метаболита. Первый образуется за счет гидроксилонирования пирролидонового кольца (1,6 дозы), второй - путем раскрытия пирролидонового кольца (0,8% дозы).

Почные не идентифицированные метаболиты составляют лишь 0,6% дозы.

Оптическая изомеризация леветирацетата и его основного метаболита *in vivo* не выявлена. Леветирацетам и его основной метаболит ингибируют основные изоферменты цитохрома P450 печени человека (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкуронилтрансферазу (UGT1A1 и UGT1A8) и эпоксидгидроксилазу *in vivo*. Леветирацетам также не влияет на глюкоронирование вальпроевой кислоты *in vivo*.
В культуре гепатоцитов человека леветирацетам оказывал слабое влияние или вовсе не влиял на активность изоферментов CYP1A2, SULT1E1 и UGT1A1. Леветирацетам слабо индуцировал активность изоферментов CYP2B6 и CYP3A4. Данные о *in vitro* и данные о лекарственном взаимодействии с пероральными контрацептивами, дигоксином и варфарином *in vivo* показывают, что значимой индукции ферментов *in vivo* не ожидается. Поэтому взаимодействие леветирацетата с другими веществами маловероятно.

Выведение
Период полувыведения у взрослых составляет 7±1 ч и не зависит от дозы, пути введения или длительности применения. Средний общий клиренс составляет 0,96 мл/мин/кг. Основным путем элиминации является выведение с мочой (около 95% дозы, из них 93% выводится в течение 48 ч). Выведение с фекалиями составляет лишь 0,3% дозы.
Общая величина экскреции леветирацетата и его основного метаболита составляет соответственно 66 и 24% от принятой дозы в течение первых 48 ч. Почечный клиренс леветирацетата и исб L057 составляет 0,6 и 4,2 мл/мин/кг соответственно, что свидетельствует об экскреции леветирацетата посредством клубочковой фильтрации с последующей канальцевой реабсорбции, а основного метаболита - наряду с клубочковой фильтрацией - путем активной канальцевой секреции. Эпиметия леветирацетата коррелирует с клиренсом креатинина.

Пожилая

Период полувыведения у пожилых увеличивается на 40% (до 10-11 ч), что обусловлено снижением функции почек у данной группы населения (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Почечная недостаточность

Каждый клиренс леветирацетата и его основного метаболита зависит от клиренса креатинина. В связи с этим у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести и тяжелой почечной недостаточностью рекомендуется корректировать поддерживающую дозу препарата в зависимости от клиренса креатинина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

У взрослых пациентов с терминальной почечной недостаточностью период полувыведения составляет 25 ч в промежутках между сеансами гемодиализа и 3,1 ч в течение самой процедуры. В течение обычного 4-часового сеанса гемодиализа удаляется около 51% леветирацетата.

Нарушение функции печени

У пациентов с легкой и средней печеночной недостаточностью клиренс леветирацетата меняется незначительно. У большинства пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью клиренс леветирацетата снижается более чем на 50%, что обусловлено депультирующей почечной недостаточностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Дети младше 12 лет

Дети в возрасте 4-12 лет
Период полувыведения приема препарата в дозе 20 мг/кг период полувыведения у детей 4-12 лет составляет 6 ч. Скорректированный по массе тела кажущийся клиренс на 30% превышает таковой у взрослых с эпилепсией.

После длительного приема препарата в дозе 20-60 мг/кг/сут абсорбция леветирацетата у детей 4-12 лет быстра. C_{max} достигается в течение 0,5-1 ч. C_{max} и площадь под кривой «концентрация-время» носят линейный характер и пропорциональны дозе. Терминальный период полувыведения составляет 6 ч. Кажущийся клиренс – 1,1 мл/мин/кг.

Дети в возрасте от 1 месяца до 4 лет
После однократного приема препарата в виде раствора для приема внутрь с дозировкой 100 мг/кг в дозе 20 мг/кг леветирацетата у детей с эпилепсией в возрасте от 1 месяца до 4 лет быстро всасывается. C_{max} в плазме достигается через 1 ч. Результаты фармакокинетических исследований свидетельствуют, что период полувыведения у данной категории пациентов короче (5,3 ч), чем у взрослых (7,2 ч), а кажущийся клиренс выше (1,5 мл/мин/кг), чем у взрослых (0,96 мл/мин/кг).

В популяционном фармакокинетическом анализе, проведенном у пациентов в возрасте от 1 месяца до 16 лет кажущийся объем распределения и кажущийся клиренс сильно зависели от массы тела (последний с увеличением массы тела повышался). Возраст также оказывает влияние на оба параметра. Данный эффект наиболее выражен у маленьких детей и постепенно снижается по мере взросления, полностью исчезая в возрасте 4 лет.

В обоих анализах популяционной фармакокинетики кажущийся клиренс леветирацетата повышался на 20%, если его применяли с противосудорожными средствами, вызывающими индукцию микросомальных ферментов печени.

Показания к применению

Леветирацетам показан в качестве монотерапии

• для лечения парциальных судорог с вторичной генерализацией или без нее у пациентов старше 16 лет с впервые установленным диагнозом эпилепсии.

В качестве вспомогательной терапии леветирацетам показан для лечения:

- парциальных судорог с вторичной генерализацией или без нее у пациентов с эпилепсией с 6 лет;
- миоклонических судорог у пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией с 12 лет и взрослых;
- первично-генерализованных тонико-клонических судорог у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией с 12 лет и взрослых.

Противопоказания

Гиперчувствительность к леветирацетату или производным пирролидона, другим компонентам препарата.

Детский возраст до 6 лет.

С осторожностью

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет); заболевания печени в стадии декомпенсации; почечная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В пострегистрационных данных нескольких проспективных регистров беременностей описаны исходы у более чем 1000 женщин, получавших монотерапию леветирацетамом в I триместре беременности. Эти данные, в целом, не свидетельствуют о существовании повышенного риска врожденных аномалий, тем не менее, тератогенный риск полностью не исключается. По сравнению с монотерапией терапия несколькими противосудорожными лекарственными препаратами ассоциирована с повышенным риском врожденных аномалий, в связи с чем рекомендуется проводить монотерапию.

Исследования на животных свидетельствуют о репродуктивной токсичности.
В отсутствие явных оснований леветирацетам не следует применять во время беременности, а также у женщин с детородным потенциалом, не применяющих надежные методы контрацепции.

Подобно другим противосудорожным лекарственным препаратам, физиологические изменения во время беременности могут влиять на концентрацию леветирацетата. Во время беременности отмечается снижение плазменной концентрации леветирацетата. Такое снижение наиболее выражено в течение III триместра (до 60% от базовой концентрации, наблюдавшейся до беременности). За беременными, принимающими леветирацетам, следует установить надлежащее наблюдение. Отмена противосудорожной терапии может привести к обострению заболевания, что может негативным образом сказаться на состоянии матери и плода.

Период грудного вскармливания

Леветирацетам проникает в грудное молоко. Грудное вскармливание во время приема препарата не рекомендуется. Однако если терапия леветирацетатом следует продолжить во время грудного вскармливания, следует соотнести ожидаемую пользу и возможный риск терапии, и важность грудного вскармливания.

Фертильность

В исследованиях на животных влияния на фертильность не обнаружено. Клинические данные отсутствуют, потенциальный риск для человека не известен.

Способ применения и дозы

Способ применения

Внутрь, запивая достаточным количеством воды, независимо от приема пищи. Суточная доза делится на два равных приема.

Режим дозирования

Монотерапия у взрослых и подростков с 16 лет

Рекомендуемая начальная доза составляет 250 мг два раза в сутки, которую необходимо повысить через две недели до начальной терапевтической 500 мг два раза в сутки. Дозу допускается повышать с шагом 250 мг два раза в сутки каждые две недели в зависимости от клинического ответа. Максимальная доза - 1500 мг два раза в сутки.

Вспомогательная терапия у взрослых (18 лет и старше) и подростков (12-17 лет) с массой тела 50 кг и более
Начальная терапевтическая доза составляет 500 мг два раза в сутки. Такую дозу допускается применять с первого дня лечения. В зависимости от клинического ответа и переносимости дозы дозу допускается повышать до 1500 мг на два приема. Дозу допускается повышать или снижать на 500 мг два раза в сутки каждые 2-4 недели.

Особые группы пациентов

Дети

Препарат назначают в наиболее удобной лекарственной форме и дозировке в зависимости от возраста, массы тела и необходимой дозы.

Таблетки не предназначены для применения у детей в возрасте младше 6 лет. Таким пациентам препарат рекомендуется назначать в лекарственной форме раствора для приема внутрь. К тому же имеющиеся дозировки таблеток не предназначены для начального подбора дозы у детей с массой тела менее 25 кг, пациентам, не способным проглатывать таблетки, а также при необходимости приема дозы, меньше 250 мг. Во всех указанных случаях рекомендуется применять раствор для приема внутрь.

Мониторинг

Эффективность и безопасность леветирацетата у детей и подростков младше 16 лет в качестве монотерапии не установлена. Данные отсутствуют.

Вспомогательная терапия у детей 6-17 лет с массой тела менее 50 кг

Начальная доза составляет 10 мг/кг 2 раза в сутки.

В зависимости от клинического ответа и переносимости дозу допускается повышать до 30 мг/кг (при приеме 2 раза в сутки). Дозу допускается повышать или снижать с шагом 10 мг/кг (прием два раза в сутки) каждые две недели. Необходимо применять наименьшую эффективную дозу. Режим дозирования у детей с массой тела 50 кг и более не отличается от взрослых.

У детей в возрасте младше 6 лет рекомендуется применять раствор для приема внутрь.

Пожилые (65 лет и старше)

У пожилых пациентов с нарушенной функцией почек необходима коррекция дозы (см. ниже «Почечная недостаточность»).

Почечная недостаточность

В зависимости от степени нарушения функции почек суточную дозу подбирают индивидуально. Чтобы воспользоваться таблицей коррекции дозы, необходимо рассчитать клиренс креатинина (КК) пациента в мл/мин. КК в мл/мин можно определить, используя величину сывороточной концентрации креатинина (мг/дл) по следующей формуле (для взрослых и подростков с массой тела 50 кг и более):

КК (мл/мин) = -----
[140 - возраст (годы)] x масса тела (кг)
0,85 (для женщин)
72 x концентрация креатинина в плазме (мг/дл)

Затем вводится поправка на площадь поверхности тела (ППТ) следующим образом:

КК (мл/мин/м²) = -----
КК (мл/мин)
ППТ пациента (м²) x 1,73

Коррекция дозы у взрослых и подростков с нарушением функции почек, масса тела которых превышает 50 кг:

Группа	Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м ²)	Доза и частота приема
Норма	>80	500-1500 мг 2 раза в сутки
	50-79	500-1000 мг 2 раза в сутки
Средней степени	30-49	250-750 мг 2 раза в сутки
	Тяжелая	250-500 мг 2 раза в сутки
Терминальная стадия почечной недостаточности — пациенты, находящиеся на гемодиализе ⁽¹⁾	<30	500-1000 мг 1 раз в сутки ⁽²⁾

(1) В первый день рекомендуется прием нагрузочной дозы, равной 750 мг.

(2) По завершении гемодиализа рекомендуется прием дополнительной дозы, равной 250-500 мг.
В связи с тем, что клиренс леветирацетата зависит от функции почек, данные с почечной недостаточностью его дозу подбирают в зависимости от КК. Настоящие рекомендации основаны на исследованиях у взрослых пациентов.
КК в мл/мин/1,73 м² у детей и подростков можно оценить по плазменной концентрации креатинина (в мг/дл) по следующей формуле (формула Шварца):

Рост (см) x kx
КК (мл/мин/1,73м²) = -----
концентрация креатинина в плазме (мг/дл)

где k=4,45 для детей до 1 года, 0,55 – для детей 1-13 лет и подростков женского пола, 0,7 – подросток мужского пола.

Коррекция дозы у детей и подростков с нарушением функции почек, масса тела которых меньше 50 кг:

Группа	КК (мл/мин/1,73м ²)	Доза и частота приема От 6 лет
Норма	>80	10-30 мг/кг (0,1 -0,3 мг/кг) 2 раза в сутки
	50-79	10-20 мг/кг (0,1-0,2 мг/кг) 2 раза в сутки
Средней степени	30-49	5-15 мг/кг (0,05-0,15 мг/кг) 2 раза в сутки
	Тяжелая	5-10 мг/кг (0,05-0,1 мг/кг) 2 раза в сутки
Терминальная стадия почечной недостаточности - пациенты, находящиеся на гемодиализе ⁽¹⁾	<30	10-20 мг/кг (0,1-0,2 мг/кг) 1 раз в сутки ⁽²⁾⁽³⁾

(1) При дозах, меньше 250 мг, и у пациентов, не способных проглатывать таблетки, применяется раствор для приема внутрь.

(2) В первый день рекомендуется прием нагрузочной дозы, равной 15 мг/кг (0,15 мг/кг).

(3) По завершении гемодиализа рекомендуется прием дополнительной дозы, равной 5-10 мг/кг (0,05-0,1 мг/кг).

Нарушение функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью