ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЭВАЛЕП™
EVALEP™

Торговое название препарата: ЭВАЛЕП™
Действующие вещество (МНН): леветирацетам
Лекарственная форма: таблетка, покрытая пленочной оболочкой
Состав:
одна таблетка содержит:
активное вещество: леветирацетам 250 мг, 500 мг или 1000 мг;
вспомогательные вещества:
таблетки 250 мг: целлюлоза микрокристаллическая (Comprecel M102), гидроксипропилцеллюлоза (LH21), кремния диоксид коллоидный, магния стеарат; Opadry II 85F30673 голубой (тальк, FD&C Blue # 2 Aluminium Lake оксид железа черный, полиэтиленгликоль, титана диоксид, поливиниловый спирт);
таблетки 500 мг: целлюлоза микрокристаллическая (Comprecel M102), гидроксипропилцеллюлоза (LH21), кремния диоксид коллоидный, магния стеарат; Opadry II 85F38036 желтый (тальк, оксид железа черный, оксид железа желтый, полиэтиленгликоль, титана диоксид, поливиниловый спирт);
таблетки 1000 мг: целлюлоза микрокристаллическая (Comprecel M102), гидроксипропилцеллюлоза (LH 21), кремния диоксид коллоидный, магния стеарат; Opadry II 85F18422 белый (поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол 3350, тальк).
Описание:
Таблетки 250 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, голубого цвета, овальной формы, с гравировкой "250" на одной стороне, риской на другой стороне;
Таблетки 500 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, овальной формы, с гравировкой "500" на одной стороне, риской на другой стороне;
Таблетки 1000 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, овальной формы, с гравировкой "1000" на одной стороне, риской на другой стороне.
Фармакотерапевтическая группа: Противоэпилептическое средство.
Код АТХ: N03AX14
Фармакологические свойства
Леветирацетам - противоэпилептический препарат, производное пирролидона (S-энантиомер α-этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамида), по химической структуре отличается от известных противоэпилептических лекарственных средств.
Механизм действия леветирацетама до конца не изучен, но очевидно, что он отличается от механизма действия известных противоэпилептических препаратов. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что леветирацетам не влияет на основные свойства клеток и нормальную нервную проводимость.
Исследования *in vitro* показали, что леветирацетам влияет на внутринейрональную концентрацию ионов Ca^{2+}, частично тормозя ток Ca^{2+} через каналы N-типа и снижая высвобождение кальция из внутринейрональных депо. Кроме того, леветирацетам частично восстанавливает токи через GABA- и глицин-зависимые каналы, сниженные цинком и β-карболинами.
Фармакодинамика
Эффективность леветирацетама подтверждена в отношении как парциальных, так и генерализованных эпилептических припадков (эпилептиформные проявления/фотопароксизмальная реакция).
Фармакокинетика
Всасывание
После приема внутрь леветирацетам хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, его биодоступность составляет около 100%. Максимальная концентрация в плазме (Cmax)достигается через 1,3 ч. Равновесное состояние достигается через 2 дня при двукратном приеме препарата. После однократного приема препарата в дозе 1000 мг и повторного приема 2 раза в день в дозе 1000 мг C_{max} в плазме крови составляет соответственно 31 мкг/мл и 43 мкг/мл. Степень абсорбции не зависит от дозы и приема пищи.
Распределение
Связывание леветирацетама и его основного метаболита с белками плазмы составляет менее 10%. Объем распределения леветирацетама - примерно 0,5-0,7 л/кг.
Биотрансформация
У человека леветирацетам не подвергается интенсивному метаболизму. Основной путь метаболизма (24% дозы) - ферментативный гидролиз ацетамидной группы. Образование первичного фармакологически неактивного метаболита (ucbL057) происходит без участия изоферментов цитохрома P450 в печени.
Выведение
У взрослых период полувыведения из плазмы составляет 7±1 ч и не изменяется в зависимости от дозы, способа применения или повторного приема. Средняя величина клиренса составляет 0,96 мл/мин/кг. 95% дозы выводится почками (примерно 93% - в течение 48 ч). 0,3% дозы выводится кишечником. Почечный клиренс леветирацетама и его первичного метаболита в течение первых 48 ч составляет 66% и 24%, соответственно.
Фармакокинетика у специальных групп больных
Почечная/Печеночная недостаточность
Клиренс леветирацетама и его первичного метаболита связан с клиренсом креатинина, поэтому пациентам с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени рекомендуется коррекция суточной насыщающей дозы в зависимости от клиренса креатинина. В терминальной стадии почечной недостаточности с анурией у взрослых пациентов период полувыведения составляет 25 ч в период между сеансами диализа и 3,1 ч во время диализа. В течение 4-часового сеанса диализа клиренс леветирацетама составляет 51%. У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени значимых изменений клиренса леветирацетама не наблюдается. При печеночной недостаточности тяжелой степени и при сопутствующей почечной недостаточности клиренс леветирацетама снижается более чем на 50%.
Педиатрические пациенты (4-12 лет)
У детей (6-12 лет) с эпилепсией после однократного приема внутрь в дозе 20 мг/кг период полувыведения леветирацетама составляет 6 ч. Общий клиренс у этих детей на 30% выше, чем у взрослых и зависит от массы тела.
У детей (4-12 лет) с эпилепсией после повторного приема внутрь в дозе 20-60 мг/кг леветирацетам быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в плазме достигается через 0,5-1 ч. Период полувыведения составляет примерно 5 ч, видимый клиренс – 1 мл/мин/кг.
Гериатрические пациенты
У пациентов пожилого возраста период полувыведения увеличивается на 40% (10-11 ч), что связано со снижением функции почек.
Показания к применению
В качестве монотерапии при лечении парциальных припадков с вторичной генерализацией или без нее у взрослых, детей и подростков с вновь диагностированной эпилепсией.
В составе комплексной терапии при лечении:
- миоклонических судорог у взрослых и подростков старше 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией;
- первично-генерализованных судорожных тонико-клонических припадков у взрослых и подростков старше 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией.
Способ применения и дозы
Эвалеп™ таблетки, покрытые пленочной оболочкой, принимают внутрь, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством воды. Суточную дозу делят на 2 одинаковых приема.
Монотерапия
Взрослые и подростки старше 16 лет
Рекомендованная начальная доза составляет по 250 мг 2 раза в день; через 2 недели дозу увеличивают до начальной терапевтической по 500 мг 2 раза в день. В зависимости от клинической эффективности дозу можно увеличивать каждые 2 недели на 250 мг 2 раза в день; максимальная суточная доза составляет по 1500 мг 2 раза в день.
В составе комплексной терапии
Взрослые (18 лет и старше) и подростки (12-17 лет) с массой тела 50 кг и более
Начальная терапевтическая доза составляет по 500 мг 2 раза в день; эта дозу можно принимать с первого дня лечения. В зависимости от клинической эффективности и переносимости препарата доза может быть увеличена до 1500 мг 2 раза в день. Изменение дозы (увеличение или уменьшение) на 500 мг 2 раза в день может осуществляться каждые 2-4 недели.
Дети 4-11 лет и подростки (12-17 лет) с массой тела менее 50 кг
Детям в возрасте до 4 лет леветирацетам назначают в форме раствора для приема внутрь.
Начальная терапевтическая доза составляет 10 мг/кг 2 раза в день. В зависимости от клинической эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 30 мг/кг 2 раза в день. Изменение дозы (увеличение или уменьшение) не должно превышать 10 мг/кг 2 раза в день каждые 2 недели. Следует назначать минимальную эффективную дозу. Дозы для детей с массой тела 50 кг и более такие же, как и для взрослых. Врачу следует назначать препарат в наиболее подходящей лекарственной форме и дозе в зависимости от массы тела пациента.
Дозы, рекомендованные у детей и подростков:

Масса тела (кг)	Начальная доза 10 мг/кг 2 раза в день	Максимальная доза 30 мг/кг 2 раза в день
15 кг[1]	150 мг 2 раза в день	450 мг 2 раза в день
20 кг[1]	200 мг 2 раза в день	600 мг 2 раза в день
25 кг[1]	250 мг 2 раза в день	750 мг 2 раза в день
50 кг и выше[2]	500 мг 2 раза в день	1500 мг 2 раза в день

[1] У детей с массой тела 25 кг и менее лечение рекомендуется начинать с леветирацетама в форме раствора для приема внутрь.
[2] Дозы для детей с массой тела 50 кг и более такие же, как и для взрослых.
Дополнительные данные, связанные со специальными группами больных
Почечная/Печеночная недостаточность
Суточную дозу следует корректировать в зависимости от показателей функции почек пациента. У взрослых пациентов доза корректируется соответственно нижеследующей таблице. Перед использованием этой таблицы следует определить клиренс креатинина пациента (КК мл/мин). У взрослых и подростков с массой тела 50 кг и более клиренс креатинина (КК мл/мин) можно рассчитать, исходя из концентрации сывороточного креатинина (мг/дл), по следующей формуле:
КК (мл/мин)= [140-возраст (годы)] × масса тела (кг)/72 × сывороточный креатинин (мг/дл) (для женщин: полученное значение × 0,85).
Затем КК уточняется по следующей формуле в зависимости от площади поверхности тела (ППТ):
КК (мл/мин/1,73 $м^2$) = КК (мл/мин)/ППТ ($м^2$) ×1,73.
Коррекция дозы при почечной недостаточности у взрослых и подростков с массой тела более 50 кг:

Функция почек	Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 $м^2$)	Доза и кратность приема
нормальная	>80	500-1500 мг 2 раза в день
почечная недостаточность легкой степени	50-79	500-1000 мг 2 раза в день
почечная недостаточность средней степени	30-49	250-750 мг 2 раза в день
почечная недостаточность тяжелой степени	<30	250-500 мг 2 раза в день
терминальная стадия почечной недостаточности; пациенты, находящиеся на диализе[1]	-	500-1500 мг 1 раз в день[2]

[1] В первый день лечения леветирацетамом рекомендуется прием насыщающей дозы 750 мг
[2] После диализа рекомендуется прием дополнительной дозы 250-500 мг
Детям с почечной недостаточностью коррекцию дозы леветирацетама следует производить с учетом степени почечной недостаточности, используя рекомендации, данные для взрослых.
У детей и подростков клиренс креатинина КК (мл/мин/1,73 $м^2$) можно рассчитать, исходя из концентрации сывороточного креатинина (мг/дл), по следующей формуле (формуле Шварца):
КК (мл/мин/1,73 $м^2$) = рост (см) × кс/сывороточный креатинин (мг/дл)
кс = 0,55 для детей моложе 13 лет и девочек-подростков
кс = 0,7 для мальчиков-подростков
Коррекция дозы при почечной недостаточности у детей и подростков с массой тела менее 50 кг:

Функция почек	Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 $м^2$)	Доза и кратность приема у детей старше 4 лет и подростков с массой тела менее 50 кг
нормальная	>80	0-30 мг/кг (0,10-0,30 ml/кг) 2 раза в день
почечная недостаточность легкой степени	50-79	10-20 мг/кг (0,10-0,20 ml/кг) 2 раза в день
почечная недостаточность средней степени	30-49	5-15 мг/кг (0,05-0,15 ml/кг) 2 раза в день
почечная недостаточность тяжелой степени	<30	5-10 мг/кг (0,05-0,30 ml/кг) 2 раза в день
терминальная стадия почечной недостаточности; пациенты, находящиеся на диализе[1]	-	10-20 мг/кг (0,10-0,20 ml/кг) 1 раз в день [2] [3]

[1] У пациентов, испытывающих затруднения при глотании таблеток, а также при дозах менее 250 мг
применяется раствор для приема внутрь
[2] В первый день лечения леветирацетамом рекомендуется прием насыщающей дозы 15 мг/кг (0,15 мл/кг)
[3] После диализа рекомендуется прием дополнительной дозы 5-10 мг/кг (0,05-0,10 мл/кг)
При печеночной недостаточности легкой и средней степени коррекции дозы не требуется.У пациентов с КК менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$ суточную насыщающую дозу рекомендуется снизить до 50%.
Педиатрическая группа
У детей младше 4 лет Эвалеп™ таблетки, покрытые пленочной оболочкой, не применяются; для них предусмотрен леветирацетам в форме раствора для приема внутрь. Имеющиеся дозы в форме таблеток не применяются в начале лечения у детей с массой тела менее 25 кг, у пациентов, испытывающих затруднения при глотании таблеток, а также при дозах менее 250 мг. В таких случаях леветирацетам применяется в форме раствора для приема внутрь. Леветирацетам не применяется в качестве монотерапии у детей и подростков моложе 16 лет.
Гериатрическая группа
В связи с возможным нарушением функции почек у пожилых пациентов (65 лет и старше) рекомендуется коррекция дозы.
Побочные действия
Наиболее часто встречались следующие побочные реакции: назофарингит, сонливость, головная боль, усталость, головокружение. Профиль безопасности у разных возрастных групп (взрослых и педиатрических пациентов) схожий.
Частота возникновения побочных действий: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000); с неизвестной частотой (не могут быть оценены на основе имеющихся данных).
Инфекции и инвазии
очень часто: назофарингит;
редко: инфекции.
Со стороны кроветворной и лимфатической системы
нечасто: тромбоцитопения, лейкопения;
редко: нейтропения, панцитопения, агранулоцитоз.
Со стороны иммунной системы
редко: лекарственная реакция с эозинофилией, системныесимптомы (DRESS).
Со стороны обмена веществ и питания
часто: анорексия;
нечасто: снижение/увеличение массы тела;
редко: гипонатриемия.
Со стороны психики
часто: депрессия, враждебность/агрессивность, беспокойство, бессонница, нервозность/ раздражительность;
нечасто: попытки суицида, суицидальные мысли, психотические расстройства, поведенческие расстройства, галлюцинации, спутанность сознания, паническая атака, эмоциональная лабильность/переменчивость настроения, тревожность;
редко: суицид, деперсонализация, нарушение мышления.
Со стороны нервной системы
очень часто: бессонница, головная боль;
часто: судороги, головокружение, тремор, летаргия;
нечасто: амнезия, ухудшение памяти, нарушение равновесия/атаксия, парестезии, снижение концентрации внимания;
редко: хореоатетоз, дискинезия, гиперкинезия.
Со стороны органа зрения
нечасто: диплопия, нечеткость зрения.
Со стороны органа слуха и лабиринтной системы
часто: головокружение.
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения
часто: кашель.
Со стороны пищеварительной системы
часто: боли в эпигастральной области, диарея, диспепсия, рвота, тошнота;
редко: панкреатит.
Со стороны гепатобилиарной системы
нечасто: изменение уровня ферментов печени;
редко: печеночная недостаточность, гепатит.
Со стороны кожи и подкожной клетчатки
часто: сыпь;
нечасто: алопеция, экзема, зуд;
редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема.
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани
нечасто: мышечная слабость, миалгия.
Общие расстройства и местные реакции
часто: астения/слабость.
Повреждение, интоксикация и процедурные осложнения
часто: телесное повреждение.
Описание некоторых побочных реакций
При одновременном использовании леветирацетама с топираматом повышается риск анорексии.
В некоторых случаях при отмене приема леветирацетама алопеция прекращается.
В некоторых случаях панцитопении была диагностирована супрессия костного мозга.
Сообщение о подозрительных побочных реакциях
Сообщение о подозрительных побочных реакциях после того, как лекарственный препарат был зарегистрирован, имеет важное значение. Это позволяет осуществлять длительный контроль соотношения польза/риск применения лекарственного средства.
При появлении нежелательных эффектов обращайтесь к врачу.
Противопоказания
Повышенная чувствительность к леветирацетаму, другим производным пирролидона или к компонентам препарата.
Лекарственные взаимодействия
Противоэпилептические препараты
Премаркетинговые данные клинических исследований у взрослых показали, что леветирацетам и противоэпилептические препараты (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, ламотриджин, габапентин и примидон) не взаимодействуют между собой.
Пробенецид
Блокатор тубулярной секреции пробенецид (500 мг 4 раза в день) ингибирует почечный клиренс первичного метаболита леветирацетама. Концентрация этого метаболита низкая. Другие препараты с активной тубулярной секрецией могут также снизить почечный клиренс метаболита. Влияние леветирацетама на пробенецид и другие препараты с активной секрецией (например, НПВП, сульфонамиды и метотрексат) неизвестно.
Взаимодействие с пероральными контрацептивами и другими препаратами
Леветирацетам в суточной дозе 1000 мг не изменяет фармакокинетику пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела) и эндокринные параметры (лютеинизирующий гормон и прогестерон).
Леветирацетам в суточной дозе 2000 мг не влияет на фармакокинетику дигоксина и варфарина, не изменяет протромбиновое время. Дигоксин, пероральные контрацептивы и варфарин не влияют на фармакокинетику леветирацетама.
Антациды
Данные по влиянию антацидов на леветирацетам отсутствуют.
Слабительные
При приеме препарата внутрь одновременно с осмотическим слабительным макроголом в единичных случаях эффективность леветирацетама снижается. Поэтому макрогол не следует принимать за 1 час до или после приема леветирацетама.
Пища и алкоголь
Полнота всасывания леветирацетама не меняется под воздействием пищи, при этом скорость всасывания несколько снижается. Нет информации относительно взаимодействия леветирацетама с алкоголем.
Применение во время беременности и в период лактации
Применение препарата Эвалеп™ во время беременности рекомендуется только в случае крайней необходимости.
Леветирацетам выделяется с грудным молоком, поэтому грудное вскармливание при лечении препаратом не рекомендуется. В случае необходимости применения леветирацетама в период лактации следует провести оценку соотношения риск/польза лечения относительно важности грудного вскармливания.
Влияние на способность управления транспортными средствами и другими потенциально опасными механизмами
Исследования относительно влияния препарата Эвалеп™ на способность к вождению автотранспорта и управление механизмами не проводились. Ввиду различной индивидуальной чувствительности к препарату у некоторых пациентов возможны побочные эффекты со стороны ЦНС (такие как сонливость), особенно в начале лечения или при повышении доз. По этой причине рекомендуется быть осторожными при вождении транспорта и управлениии другими потенциально опасными механизмами.
Особые указания
Отмена препарата: Если требуется прекратить прием препарата Эвалеп™, то отмену рекомендуется проводить, постепенно уменьшая дозу (например, у взрослых: на 500 мг 2 раза в день каждые 2-4 недели, у детей и подростков с массой тела менее 50 кг: снижение дозы не должно превышать 10 мг/кг массы тела 2 раза в день каждые 2 недели).
Почечная/Печеночная недостаточность: У пациентов с почечной недостаточностью может потребоваться коррекция дозы. У пациентов с тяжелым поражением печени при выборе режима дозирования рекомендуется исследование функции почек.
Суицид: Имеются сообщения о случаях суицида, попытках суицида и суицидальных намерениях при лечении противоэпилептическими препаратами (включая леветирацетам). Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по противоэпилептическим препаратам показал незначительное повышение риска возникновения суицидальных намерений и попыток суицида. В связи с возможностью появления любых симптомов депрессии и/или суицидальных намерений пациента необходимо держать под контролем и проводить необходимое лечение. Следует предупреждать пациентов и их близких о том, что при появлении любых симптомов депрессии и/или суицидальных намерений необходимо немедленно обратиться к лечащему врачу.
Педиатрические пациенты: Таблетки препарата Эвалеп™ не рассчитаны на использование у детей младше 4 лет. Имеющиеся сведения о применении препарата у детей не свидетельствуют о каком-либо его отрицательном влиянии на развитие и половое созревание. Однако влияние отдаленных последствий лечения на способность детей к обучению, на их умственное развитие, рост, функции эндокринных желез, половое развитие и фертильность неизвестно.
Передозировка
Симптомы: При передозировке наблюдались сонливость, тревожность, угнетение сознания, угнетение дыхания, кома.
Лечение: В случае передозировки леветирацетам можно вывести из огранизма при помощи искусственного вызова рвоты и промывания желудка. Специфического антидота для леветирацетама нет. Проводится симптоматическое лечение и гемодиализ. Эффективность диализа леветирацетама составляет 60%, его первичного метаболита - 74%.
Форма выпуска
Эвалеп™ 250 мг, 500 мг или 1000 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в блистере.
5 блистеров (50 таблеток, покрытых пленочной оболочкой) в комплекте с инструкцией по медицинскому применению упакованы в картонную коробку.
Условия хранения
Хранить при комнатной температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке и недоступном для детей месте.
Срок годности
2 года.
Не использовать после истечения срока годности.
Условия отпуска из аптек
Отпускается по рецепту.

Производитель:
Али Раиф Илач Сан. А.Ш.
Икителли ОСБ Махаллеси
10. Джадде №3/1А
Башакшехир/Стамбул/Турция

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан
ООО «ASFARMA SAVDO»
100097, г. Ташкент, Узбекистан
Чиланзарский район, квартал Ц, дом 4А
Тел.: (+998 71) 273 70 95

aris ali raif ilaç sanayi Asfarma

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА
ЭВАЛЕП™
EVALEP™

Препаратнинг савдо номи: Эвалеп™
Таъсир этувчи модда (ХПН): леветирацетам
Дори шакли: плёнка қобиқ билан қопланган таблеткалар
Таркиби:
бир таблетка қуйидагиларни сақлайди:
фаол модда: 250 мг, 500 мг ёки 1000 мг ли леветирацетам;
ёрдамчи моддалар:
250 мг ли таблеткаларда: микрокристалл целлюлоза (Comprecel M102), гидроксипропилцеллюлоза (LH21), коллоид кремний диоксиди, магний стеарати; Opadry II 85F30673 ҳаво ранг (тальк, FD&C Blue # 2 Aluminium Lake қора темир оксиди, полиэтиленгликоль, титан диоксиди, поливинил спирти);
500 мг ли таблеткаларда: микрокристалл целлюлоза (Comprecel M102), гидроксипропилцеллюлоза (LH21), коллоид кремний диоксиди, магний стеарати; Opadry II 85F38036 сариқ (тальк, қора темир оксиди, сариқ темир оксиди, полиэтиленгликоль, титан диоксиди, поливинил спирти);
1000 мг ли таблеткаларда: микрокристалл целлюлоза (Comprecel M102), гидроксипропилцеллюлоза (LH 21), коллоид кремний диоксиди, магний стеарати; Opadry II 85F18422 оқ (қисман гидролизланган поливинил спирти, титан диоксиди, макрогол 3350, тальк).
Таърифи:
250 мг ли таблеткалар: овал шаклдаги, бир томонида "250" босма ёзуви бўлган, бошқа томонида бўлиниш чизиғи бўлган, плёнка қобиқ билан қопланган мовий рангли таблеткалар;
500 мг ли таблеткалар: овал шаклдаги, бир томонида "500" босма ёзуви бўлган, бошқа томонида бўлиниш чизиғи бўлган, плёнка қобиқ билан қопланган сариқ рангли таблеткалар;
1000 мг ли таблеткалар: овал шаклдаги, бир томонида "1000" босма ёзуви бўлган, бошқа томонида бўлиниш чизиғи бўлган, плёнка қобиқ билан қопланган оқ рангли таблеткалар.
Фармакотерапевтик гуруҳи: Эпилепсияга қарши восита.
АТХ коди: N03AX14
Фармакологик хусусиятлари
Леветирацетам - эпилепсияга қарши препарат, пирролидон (S-энантиомер α-этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамид) ҳосиласи, кимёвий тузилмасига кўра эпилепсияга қарши маълум дори воситаларидан фарқланади.
Леветирацетамни таъсир қилиш механизми охиригача ўрганилмаган, аммо шу нарса аёнки, у эпилепсияга қарши маълум препаратларнинг таъсир этиш механизмидан фарқланади. *In vitro* ва *in vivo* тадқиқотлари леветирацетам ҳужайраларнинг асосий хусусиятларига ва нормал нерв ўтказувчанлигига таъсир қилмаслигини кўрсатди.
In vitro тадқиқотлари леветирацетам N-типидаги каналлар орқали Ca^{2+}оқимини қисман тормозлаган ва ички нейронал деполардан кальцийнинг ажралиб чиқишини пасайтирган ҳолда Ca^{2+} ионларининг ички нейронал концентрациясига таъсир қилишини кўрсатган. Бундан ташқари, леветирацетам GABA- ва глицин-боғлиқ каналлар орқали рух ва β-карболинлар билан пасайтирилган оқимларни қисман тиклайди.
Фармакодинамикаси
Парциал ва тарқоқ эпилепсия тутқаноқларига (эпилепсия шаклидаги кўринишлар/фотопароксизмал реакцияга) нисбатан леветирацетамнинг самарадорлиги тасдиқланган.
Фармакокинетикаси
Сўрилиши
Ичга қабул қилганидан кейин леветирацетам меъда-ичак йўлидан яхши сўрилади, унинг биокираолишлиги тахминан 100% ни ташкил этади. Плазмада энг юқори концентрациясига (Cmax) 1,3 соат ўтгач эришилади. Препарат икки марта қабул қилинганида мувозанат ҳолатига 2 кун ўтгач эришилади. Препарат 1000 мг дозада бир марта ва бир кунда 2 марта 1000 мг дозада такрорий қабул қилинганидан кейин қон плазмасида C_{max} мувофиқ равишда 31 мкг/мл ва 43 мкг/мл ни ташкил этади. Абсорбция даражаси дозага ва овқатланишга боғлиқ эмас.
Тақсимланиши
Леветирацетам ва унинг асосий метаболитини плазма оқсиллари билан боғланиши 10% дан камни ташкил этади. Леветирацетамнинг тақсимланиш ҳажми – тахминан 0,5-0,7 л/кг.
Биотрансформацияси
Одамда леветирацетам жадал метаболизмга учрамайди. Метаболизмнинг асосий йўли (дозанинг 24 фоизи) – ацетамид гуруҳини ферментатив гидролизидир. Бирламчи фармакологик жиҳатдан нофаол метаболитининг (ucbL057) ҳосил бўлиши жигарда P450 цитохроми изоферментларининг иштирокисиз юз беради.
Чиқарилиши
Катталарда плазмадан ярим чиқарилиши даври 7±1 соатни ташкил этади ва дозага, қўллаш усулига ёки такрорий қабул қилинишига боғлиқ равишда ўзгармайди. Клиренснинг ўртача қиймати 0,96 мл/минут/кг ни ташкил этади. Дозанинг 95 фоизи буйраклар орқали (тахминан 93 фоизи – 48 соат давомида) чиқарилади. Дозанинг 0,3 фоизи ичак орқали чиқарилади. Леветирацетам ва унинг бирламчи метаболитининг буйрак клиренси дастлабки 48 соат давомида мувофиқ равишда 66% ва 24% ни ташкил этади.
Беморларнинг алоҳида гуруҳларида фармакокинетикаси
Буйрак/Жигар етишмовчилиги
Леветирацетам ва унинг бирламчи метаболитининг клиренси креатинин клиренси билан боғлиқ, шу сабабли ўртача ва оғир даражадаги буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда креатинин клиренсига боғлиқ равишда суткалик тўйинтирувчи дозасига тузатиш киритиш тавсия этилади. Катта ёшдаги пациентларда анурияли буйрак етишмовчилигининг терминал босқичида ярим чиқарилиши даври диализ сеанслари ўртасидаги даврда 25 соатни ва диализ вақтида 3,1 соатни ташкил этади. 4 соатлик диализ даври мобайнида леветирацетам клиренси 51% ни ташкил этади. Жигар фаолияти енгил ва ўртача даражада бузилишлари бўлган пациентларда леветирацетам клиренсининг сезиларли ўзгаришлари кузатилмайди. Оғир даражадаги жигар етишмовчилигида ва биргаликда кечадиган буйрак етишмовчилигида леветирацетам клиренси 50% дан ортиқ пасаяди.
Болаларда (4-12 ёш)
Эпилепсияси бўлган болаларда (6-12 ёш) 20 мг/кг дозада ичга бир марталик қабул қилинганидан кейин леветирацетамнинг ярим чиқарилиши даври 6 соатни ташкил этади. Ушбу болаларда умумий клиренс катталардагига нисбатан 30% юқори ва тана вазнига боғлиқ бўлади.
Эпилепсияси бўлган болаларда (4-12 ёш) 20-60 мг/кг дозада ичга такрорий қабул қилинганидан кейин леветирацетам меъда-ичак йўлларида тезда сўрилади. Плазмада энг юқори концентрациясига 0,5-1 соат ўтгач эришилади. Ярим чиқарилиши даври тахминан 5 соатни, кўринадиган клиренс 1 мл/минут/кг ни ташкил этади.
Кекса ёшдаги пациентларда
Кекса ёшдаги пациентларда ярим чиқарилиши даври 40% га (10-11 соатга) ошади, бу буйрак фаолияти пасайиши билан боғлиқ.
Қўлланилиши
Эпилепсия янги ташхис қўйилган катталар, болалар ва ўсмирларда иккиламчи тарқоқлик бўлган ёки унингсиз парциал тутқаноқларни даволашда монотерапия сифатида қўлланилади.
Қуйидагиларни даволашда:
- катталарда ва 12 ёшдан катта бўлган ювенил миоклоник эпилепсияли ўсмирларда миоклоник тиришишларни даволашда;
- катталарда ва 12 ёшдан катта бўлган идиопатик тарқоқ эпилепсияли ўсмирларда бирламчи тарқоқ тиришишли тоник-клоник тутқаноқларда комплекс даволаш таркибида қўлланилади.
Қўллаш усули ва дозалари
Плёнка қобиқ билан қопланган Эвалеп™ таблеткаларини овқатланишга боғлиқ бўлмаган ҳолда етарлича миқдордаги сув билан ичилади. Суткалик дозани 2 марта қабул қилиш учун тенг миқдорда бўлинади.
Монотерапияда
Катталарда ва 16 ёшдан катта бўлган ўсмирларда
Тавсия этилган бошланғич доза бир кунда 2 марта 250 мг дан бўлган дозани ташкил этади; 2 ҳафта ўтгач дозани бир кунда 2 марта 500 мг дан бўлган бошланғич даволаш дозасига қадар оширилади. Клиник самарадорлигига боғлиқ равишда дозани ҳар 2 ҳафтада бир кунда 2 марта 250 мг га ошириш мумкин; суткалик энг юқори доза бир кунда 2 марта 1500 мг дан бўлган дозани ташкил этади.
Комплекс даволаш таркибида
Катталарда (18 ёш ва ундан катталарда) ва тана вазни 50 кг ва ундан катта бўлган ўсмирларда (12-17 ёш)
Бошланғич даволаш дозаси бир кунда 2 марта 500 мг дан бўлган дозани ташкил этади; ушбу дозани даволашнинг биринчи кунидан қабул қилиш мумкин. Клиник самарадорлигига ва препарат таъсирини кўтара олишга боғлиқ равишда дозани бир кунда 2 марта 1500 мг га қадар ошириш мумкин.
4-11 ёшдаги болаларда ва тана вазни 50 кг дан кам бўлган ўсмирларда (12-17 ёш)
4 ёшгача бўлган болаларга леветирацетам ичга қабул қилиш учун эритма шаклда буюрилади.
Бошланғич даволаш дозаси бир кунда 2 марта 10 мг/кг ни ташкил этади. Клиник самарадорлигига ва препарат таъсирини кўтара олишга боғлиқ равишда дозани бир кунда 2 марта 30 мг/кг га қадар ошириш мумкин. Дозани ўзгартириш (ошириш ёки камайтириш) ҳар 2 ҳафтада бир кунда 2 марта 10 мг/кг дан ошмаслиги керак. Самарали бўлган энг кам дозани буюриш лозим. Тана вазни 50 кг ва ундан кўп бўлган болалар учун дозалар катталардаги каби бўлади. Шифокор препаратни пациентнинг тана вазнига боғлиқ равишда энг мос келадиган шаклда ва дозада буюриши лозим.
Болалар ва ўсмирларда тавсия этилган дозалар:

Тана вазни (кг)	Бошланғич доза бир кунда 2 марта 10 мг/кг	Энг юқори дозаси бир кунда 2 марта 30 мг/кг
15 кг[1]	бир кунда 2 марта 150 мг	бир кунда 2 марта 450 мг
20 кг[1]	бир кунда 2 марта 200 мг	бир кунда 2 марта 600 мг
25 кг[1]	бир кунда 2 марта 250 мг	бир кунда 2 марта 750 мг
50 кг ва ундан юқори[2]	бир кунда 2 марта 500 мг	бир кунда 2 марта 1500 мг

[1] Тана вазни 25 кг ва ундан кам бўлган болаларда даволашни ичга қабул қилиш учун эритма шаклидаги леветирацетамдан бошлаш тавсия этилади.
[2] Тана вазни 50 кг ва ундан кўп бўлган болалар учун дозалари катталар учун каби бўлади.
Беморларнинг алоҳида гуруҳлари билан боғлиқ қўшимча маълумотлар
Буйрак/Жигар етишмовчилигида
Суткалик дозага пациентнинг буйрак фаолияти кўрсаткичларига боғлиқ равишда тузатиш киритиш лозим. Катта ёшдаги пациентларда қуйидаги жадвалга мувофиқ равишда дозага тузатиш киритилади. Ушбу жадвалдан фойдаланишдан олдин пациентнинг креатинин клиренсини (КК мл/минут) аниқлаш лозим. Тана вазни 50 кг дан кўп бўлган катталар ва ўсмирларда креатинин клиренсини (КК мл/минут) зардобдаги креатинин концентрациясидан (мг/дл) келиб чиққан ҳолда қуйидаги формула бўйича ҳисоблаб топиш мумкин:
КК (мл/минут)= [140-ёш (йиллар)] × тана вазни (кг)/72 × зардобдаги креатинин (мг/дл) (аёллар учун: ҳосил қилинган қиймат × 0,85).
Сўнгра КК тана юзаси майдонига (ТЮМ) боғлиқ равишда қуйидаги формула бўйича аниқланади:
КК (мл/мин/1,73 $м^2$) = КК (мл/мин)/ППТ ($м^2$) ×1,73.
Тана вазни 50 кг дан кўп бўлган катталар ва ўсмирларда буйрак етишмовчилигида дозага тузатиш киритиш:

Буйрак фаолияти	Креатинин клиренси (мл/минут/1,73 $м^2$)	Қабул қилиш дозаси ва карралиги
нормал	>80	бир кунда 2 марта 500-1500 мг
енгил даражадаги буйрак етишмовчилиги	50-79	бир кунда 2 марта 500-1000 мг
ўртача даражадаги буйрак етишмовчилиги	30-49	бир кунда 2 марта 250-750 мг
оғир даражадаги буйрак етишмовчилиги	<30	бир кунда 2 марта 250-500 мг
буйрак етишмовчилигининг терминал босқичи; диализда бўлган пациентлар[1]	-	бир кунда 1 марта 500-1000 мг[2]

[1] Леветирацетам билан даволашнинг биринчи куни 750 мг ли тўйинтирувчи дозани қабул қилиш тавсия этилади
[2] Диализдан кейин 250-500 мг қўшимча дозани қабул қилиш тавсия этилади
Буйрак етишмовчилиги бўлган болаларда буйрак етишмовчилиги даражасини ҳисобга олиб, катталар учун берилган тавсиялардан фойдаланган ҳолда леветирацетам дозасига тузатиш киритиш лозим.
Болалар ва ўсмирларда креатинин клиренсини ҚК (мл/минут/1,73 $м^2$) зардобдаги креатинин концентрациясидан (мг/дл) келиб чиққан ҳолда қуйидаги формула (Шварц формуласи) бўйича ҳисоблаб топиш мумкин:
ҚК (мл/минут/1,73 $м^2$) = бўйи (см) × кс/зардобдаги креатинин (мг/дл)
кс = 13 ёшдан кичик бўлган болалар ва ўсмир қизлар учун 0,55
кс = ўсмир болалар учун 0,7
Тана вазни 50 кг дан кам бўлган болалар ва ў