

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА ЛОГУФЕН®

Препаратнинг савдо номи: Логуфен®

Таъсир этувчи модда (ХПН): леветирацетам

Дори шакли: плёнка қобик билан қопланган таблеткалар

Таркиби:

Ҳар бир плёнка қобик билан қопланган таблетка қуйидагиларни сақлайди:

фаол модда: леветирацетам 250 мг, 500 мг;

ёрдамчи моддалар:

Таблеткалар 250 мг:

маккажўхори крахмали, повидон (PVP K30), натрий кроскармеллоза, тозаланган сув, кремний коллоидли диоксиди, магний стеарат, Opadry (II) 85G68918 оқ рангли (Поливинил спирти, титан диоксид (E171), тальк, макрогол, лецитин).

Таблеткалар 500 мг:

маккажўхори крахмали, повидон (PVP K30), натрий кроскармеллоза, тозаланган сув, кремний коллоидли диоксиди, магний стеарат, Opadry (II) 85G52482 сариқ рангли. (Поливинил спирти, титан диоксид (E171), тальк, макрогол, лецитин, сариқ темир оксиди (E172)).

Таърифи:

Таблеткалар 250 мг:

овал шаклдаги, оқ рангдан деярли оқ ранггача бўлган плёнка қобик билан қопланган, бир томонида синиқ чизиқли таблеткалар.

Таблеткалар 500 мг:

овал шаклдаги, сариқ рангли бўлган плёнка қобик билан қопланган, бир томонида синиқ чизиқли таблеткалар.

Фармакотерапевтик гуруҳи: тутқанокга қарши воситалар. Бошқа тутқанокга (эпилепсия) қарши воситалар.

АТХ коди: N03AX14

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Леветирацетамнинг фаол моддаси пирролидон (S-энантиомер α -этил-2-оксо-1-пирролидинацетамид) ҳосиласи ҳисобланади, кимёвий тузилиши бўйича яхши маълум бўлган эпилепсияга қарши препаратлардан фарқ қилади.

Леветирацетамнинг таъсир этиш механизмини ҳали тўлиқ аниқлаш керак. *In vitro* ва *in vivo* тажрибалари леветирацетам хужайраларнинг асосий тавсифларини ва меъёрий нейротрансмиссияни ўзгартирмаслигини тасдиқлайди.

In vitro тадқиқотлари леветирацетам N-гуридаги Ca^{2+} тоқларини қисман сусайтириш ва ички нейронал деподан Ca^{2+} бўшатилишини камайтириш орқали Ca^{2+} ички нейронал даражаларига таъсир этишини кўрсатади. Шунингдек, у рух ва β -карболинлар таъсири билан ўзаро боғлиқ гамма-амино-ёғ кислотаси ва глицин билан бошқариладиган тоқлар сусайишини қисман тенглаштиради. Бундан ташқари, *in vitro* тадқиқотларида леветирацетамнинг кемирувчилар мия тўқималаридаги специфик соҳалар билан боғланиши исботланган. Ушбу боғланиш жойи синаптик везикуляр 2A протеинни ўз ичига олиб, у, тахмин қилинишича, везикулларнинг ўзаро қўшилишида ва нейромедиаторлар экзоцитозидида иштирок қилади. Леветирацетам ва яқин турдошлари синаптик 2A везикуллар оксиди билан боғланишга ўхшашликнинг даражали тартибини намойиш этиб, уларнинг

мушаклардаги эпилепсия аудиоген моделидаги томир тортишишига қарши ҳимояси самарадорлиги билан ўзаро боғланади. Бу леветирацетам ва синаптик везикуляр 2А протеин ўртасидаги ўзаро боғлиқлик, эхтимол, препаратнинг эпилепсияга қарши механизмига ҳисса қўшишидан далолат беради.

Леветирацетам қисман ва бирламчи генерализацияланган тутқаноқлари бўлган ҳайвонларда моделлар кенг доирасида проконвульсив таъсир этмаган ҳолда томир тортишишига қарши ҳимояни кучайтиради. Асосий метаболит фаол эмас.

Одамда, ҳам қисман, ҳам генерализацияланган эпилепсиядаги фаоллик (эпилептиформ разряди/ фотопароксизмал жавоб) леветирацетам фармакологик профилининг кенг доирасини тасдиқлади.

Фармакокинетикаси

Леветирацетам юқори эрувчанлик ва ўтказувчанлик билан тавсифланади. Фармакокинетикаси чизикли хусусиятга эга бўлиб, вақтга боғлиқ эмас ҳамда субъектлар ичида ва ўртасида қуйи вариабеллик билан тавсифланади. Препарат такрорий қўлланилгандан сўнг клиренс ўзгармайди. Жинс, ирқ ёки циркадли маромнинг фармакокинетикага таъсир этиш белгилари қайд этилмаган. Соғлом кўнгиллиларда ва эпилепсия касаллиги бўлган беморларда фармакокинетика профили бир хил.

Леветирацетамнинг тўлиқ ва чизикли сўрилиши туфайли унинг мг/кг да ифодаланган перорал дозасига асосланган ҳолда препаратнинг плазмадаги даражаларини олдиндан айтиш мумкин. Шу сабабли леветирацетамнинг плазмадаги даражаларини мониторинг қилиш талаб этилмайди.

Катта ёшдагилар ва болаларда препаратнинг сўлак ва плазмадаги концентрациялари ўртасида катта ўзаро боғлиқлик қайд этилади (сўлак/плазмадаги концентрациялар нисбати таблеткалар перорал қабул қилингандан сўнг ҳамда эритма перорал қабул қилингандан сўнг 4 соатдан кейин 1 дан 1,7 гача ўзгариб турган).

Сўрилиши

Леветирацетам перорал қўлланилгандан сўнг тез сўрилади. Мутлак перорал биокираолишлиги 100% га яқин.

Қон плазмасида максимал концентрацияга (C_{max}) препарат қабул қилингандан сўнг 1,3 соатдан кейин эришилади. Мувоzanатли ҳолатга препарат суткада икки маҳал қўлланилгандан сўнг 2 кундан кейин эришилади.

Максимал концентрация (C_{max}), одатда, бир марта 1000 мг доза ва суткада икки маҳал такрорий 1000 мг доза қабул қилингандан сўнг, тааллуқли равишда, 31 ва 43 мкг/мл ни ташкил этади. Сўрилиш даражаси дозага боғлиқ эмас ва озик-овқат таъсирида ўзгармайди.

Тақсимланиши

Препаратнинг одам тўқималарида тақсимланиши тўғрисида маълумотлар йўқ. Леветирацетам ҳам, унинг асосий метаболити ҳам аҳамиятли тарзда қон плазмаси оксиллари билан боғланмайди (<10%).

Леветирацетамнинг тақсимланиш даражаси 0,5 дан 0,7 л/кг гача ташкил этади, бу тахминан организмдаги умумий сув ҳажмига тенгдир.

Метаболизми

Леветирацетам одам организмда кам даражада метаболизмга учрайди. Метаболизмнинг асосий йўли (24% доза) ацетамид гуруҳининг ферментли гидролизидан иборат. P₄₅₀ цитохроми изоферментлари асосий метаболит – *ucb* L057 пайдо бўлишида иштирок этмайди. Ацетамид гуруҳининг гидролизи кўплаб тўқималарда, шу жумладан қон ҳужайраларида кузатилади. *Ucb* L057 метаболити фармакологик нофаол ҳисобланади.

Шунингдек, иккита иккинчи даражали метаболит аниқланган. Улардан бири пиролидон ҳалқасининг гидроксилланиши натижасида пайдо бўладиган (дозанинг 1,6 фоизи), иккинчиси – пиролидон ҳалқасининг узилиши натижасида пайдо бўладиган (дозанинг 0,9 фоизи) метаболитдан иборат.

Бошқа идентификация қилинмаган таркибий моддалар дозанинг фақат 0,6 фоизини ташкил этган.

Леветирацетам энантиомерлари ёки унинг асосий метаболитининг *in vivo* шароитларида ўзаро қайта ўзгариши кузатилмайди.

Леветирацетам ва унинг асосий метаболити *in vitro* одам жигари P₄₅₀ цитохромининг асосий изоформаларини (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ва 1A2), глюкуронилтрансферазаларни (UGT 1A1 ва UGT 1A6) ва эпоксидгидроксилаза фаоллигини сусайтирмаслиги тасдиқланган. Бундан ташқари, леветирацетам *in vitro* вальпроат кислотасининг глюкуронидланишига таъсир этмайди.

Одам гепатоцитлари микроорганизмида леветирацетам CYP1A1, SULT1E1 ёки UGT1A1 конъюгациясига кучсиз таъсир этади ёки умуман таъсир этмайди. Леветирацетам CYP2B6 ва CYP3A4 ўртача индукциясини пайдо қилади. Орал контрацептивлари, дигоксин ва варфарин билан ўзаро таъсир бўйича *in vitro* маълумотлари ва *in vivo* маълумотлари шуни тасдиқлайдики, *in vitro* шароитларида ферментларнинг аҳамиятли индукцияланиши кутилмайди. Шу туфайли Логуфен® препаратининг бошқа препаратлар билан ўзаро таъсирланиш эҳтимоли кам.

Чиқарилиши

Катта ёшдаги одамларда препаратнинг плазмадан ярим чиқарилиш даври 7 ± 1 соатни ташкил этади ҳамда дозага, юбориш усулларига ёки такрорий қўлланилишига боғлиқ бўлмайди. Ўртача умумий клиренс 0,96 мл/дақиқа/кг ни ташкил этади.

Препаратнинг асосий микдори, ўртача дозанинг 95 фоизи буйраклар орқали чиқарилади (тахминан 93% доза 48 соат давомида чиқарилади). Дозанинг 0,3 фоизигина ахлат билан чиқарилади.

Леветирацетам ва унинг асосий метаболитининг сийдик билан кумулятив экскрецияси биринчи 48 соат давомида, тааллуқли равишда, дозанинг 66% ва 24% ни ташкил этади.

Леветирацетам ва исб L057 буйрак клиренси, тааллуқли равишда, 0,6 ва 4,2 мл/дақиқа/кг ни ташкил этади, бу эса леветирацетамнинг келгуси каналчаларда реабсорбцияланиши билан бирга тугунсимон фильтрация орқали чиқарилишидан далолат беради. Асосий метаболит ҳам тугунсимон фильтрацияга қўшимча равишда фаол каналча секрецияси орқали чиқарилади. Леветирацетамнинг чиқарилиши креатинин клиренси билан ўзаро боғлиқ бўлади.

Алоҳида пациентлар гуруҳлари

Кекса ёшдаги одамлар

Кекса ёшдаги одамларда ярим чиқарилиш даври тахминан 40% (10 соатдан 11 соатгача) узаяди. Бу ушбу тоифадаги одамларда буйрак функцияси кучсизланиши билан боғлиқ (“Қўллаш усули ва дозалари” бўлимига қаранг).

Буйрак функциялари бузилиши

Леветирацетам ва унинг асосий метаболитининг кўринарли умумий клиренси креатинин клиренси билан ўзаро боғлиқ бўлади. Шу туфайли ўртача ва оғир даражали буйрак етишмовчилиги бўлган пациентлардаги креатинин клиренси кўрсаткичлари асосида Логуфен® препаратининг кундалик қувватловчи дозасига тузатиш киритиш тавсия этилади (“Қўллаш усули ва дозалари” бўлимига қаранг).

Буйрак касаллигининг терминал босқичида анурия бўлган пациентларда ярим чиқарилиш даври диализ сеанслари ўртасидаги вақтда ва уни ўтказиш вақтида, тааллуқли равишда, тахминан 25 ва 3,1 соатни ташкил этади.

Одатдаги 4 соатли диализ сеанси вақтида леветирацетамнинг қисман чиқарилиши 51% ни ташкил этади.

Жигар етишмовчилиги

Енгил ва ўртача даражали жигар функциялари бузилишлари бўлган пациентларда леветирацетам клиренси ўзгармайди. Оғир даражали жигар функциялари бузилишлари бўлган аксарият пациентларда леветирацетам клиренси бирга кечувчи буйрак бузилиши туфайли 50% дан кўпроқ пасайган (“Қўллаш усули ва дозалари” бўлимига қаранг).

Болалар популяциялари

Болалар (4 ёшдан 12 ёшгача)

Эпилепсия бўлган болаларда (6 ёшдан 12 ёшгача) доза (20 мг/кг) бир марта перорал қабул қилинганидан сўнг, леветирацетамнинг ярим чиқарилиш даври 6,0 соатни ташкил этади. Тана вазни ҳисобга олинган ҳолда тузатиш киритилган кўринарли клиренс эпилепсия бўлган катта ёшдаги пациентларга нисбатан тахминан 30% юқоридир.

Эпилепсия бўлган болаларда (4 ёшдан 12 ёшгача) доза (қунига 20 мг/кг дан 60 мг/кг гача) такрорий перорал қабул қилинганидан сўнг, леветирацетам тез абсорбцияланади. Плазмадаги энг чўққи концентрация доза қабул қилинганидан сўнг, 0,5 соатдан 1,0 соатгача кузатилади. Максимал концентрация ва “концентрация – вақт” эгри чизиғи остидаги майдон чизикли ўсади ва дозага боғлиқ бўлади. Ярим чиқарилиш даври тахминан 5 соатни ташкил этади. Кўринарли умумий клиренс – 1,1 мл/дақиқа/кг.

Чақалоқлар ва болалар (1 ойликдан 4 ёшгача)

Эпилепсия бўлган болаларда (1 ойликдан 4 ёшгача) перорал қўлланилиш учун эритма (20 мг/кг) бир марта перорал қабул қилинганидан сўнг (100 мг/мл), леветирацетам тез абсорбцияланади, плазмадаги энг чўққи концентрациялар эса доза қабул қилинганидан сўнг, тахминан 1 соатдан кейин кузатилади.

Фармакокинетик натижалар ярим чиқарилиш даври катта ёшдаги одамлардагига (7,2 соат) нисбатан қисқароқ (5,3 соат), кўринарли клиренс эса катта ёшдаги одамлардагига (0,96 мл/дақиқа/кг) нисбатан тезроқ (1,5 мл/дақиқа/кг) эканлигини кўрсатган.

1 ойликдан 16 ёшгача бўлган пациентларда ўтказиладиган популяцияларнинг фармакокинетик таҳлилида, тана вазни кўринарли клиренс (тана вазни ошиши билан клиренс ҳам юқорилашган) ва кўринарли тақсимланиш ҳажми билан ўзаро боғлиқ бўлади. Ёш ҳар икки кўрсаткичга ҳам таъсир этади. Ушбу таъсир чақалоқлар учун яққол ифодаланган бўлиб, ёш катталашган сайин камайиб боради, 4 ёшга тўлганда аҳамиятсиз бўлади.

Популяцияларнинг ҳар икки фармакокинетик таҳлилида, леветирацетам ферментлар индуктори ҳисобланган эпилепсияга қарши препарат билан бирга қўлланилганида леветирацетамнинг кўринарли клиренси тахминан 20% узайганлиги кузатилади.

Қўлланилиши

Логуфен® биринчи марта эпилепсия ташхиси қўйилган катта ёшдагилар ҳамда 16 ёш ва ундан катта ёшдаги ўсмирларда иккиламчи генерализацияли ва генерализациясиз парциал тутқаноқларни даволашда монотерапия сифатида тавсия этилган.

Логуфен® қуйидаги ҳолатларда ёрдамчи сифатида тавсия этилган:

- эпилепсия бўлган катта ёшдагилар, ўсмирлар ва 6 ёшдан катта ёшдаги болаларда иккиламчи генерализацияли ва генерализациясиз парциал тутқаноқларни даволашда;
- ювенил миоклоник эпилепсия бўлган катта ёшдагилар ва 12 ёшдан катта ёшдаги ўсмирларда миоклоник тутқаноқларни даволашда;
- идиопатик генерализацияланган эпилепсия бўлган катта ёшдагилар ва 12 ёшдан катта ёшдаги ўсмирларда бирламчи генерализацияланган тоник-клоник тутқаноқларни даволашда.

Қўллаш усули ва дозалари

Дозалаш

Катта ёшдагилар ҳамда 16 ёш ва ундан катта ёшдаги ўсмирлар учун монотерапия

Катта ёшдагилар ва 16 ёшдан катта ёшдаги ўсмирлар монотерапиясини тавсия этиладиган суткада 500 мг (суткада 2 маҳал 250 мг) доза билан бошлаш, келгуси 2 ҳафтадан сўнг дозани суткада 1000 мг (суткада 2 маҳал 500 мг)гача ошириш керак. Клиник самарага қараб, доза ҳар икки ҳафтада суткада 500 мг (суткада 2 маҳал 250 мг)га оширилиши мумкин. Максимал суткалик доза суткада 3000 мг (суткада 2 маҳал 1500 мг)ни ташкил этади.

Тана вазни 50 кг ва ундан юқори бўлган катта ёшдагилар (≥ 18 ёш) ва ўсмирлар (12 ёшдан 17 ёшгача) учун қўшимча терапия

Дастлабки терапевтик доза суткада 1000 мг (суткада 2 маҳал 500 мг)ни ташкил этади. Ушбу доза даволашнинг биринчи кунда буюрилади.

Клиник самарага ва препаратга чидамлилиikka қараб, суткалик доза максимал суткада 3000 мг (суткада 2 маҳал 1500 мг)гача оширилиши мумкин. Ҳар 2-4 ҳафтада дозани суткада 1000 мг (суткада 2 маҳал 500 мг)га ўзгартириш мумкин.

Қўлланилишини тўхтатиш

Агар леветирацетам қўлланилишини тўхтатиш зарур бўлса, қабул қилишни аста-секин тўхтатиш тавсия этилади (масалан, тана вазни 50 кг дан юқори бўлган катта ёшдагилар ва ўсмирларда: бир кунда икки маҳал 500 мг ҳар икки-тўрт ҳафтада камайтирилади; 6 ойликдан катта ёшда бўлган чақалоқларда, тана вазни 50 кг дан камроқ бўлган болалар ва ўсмирларда: дозани камайтириш ҳар икки ҳафтада кунига икки маҳал 10 мг/кг дан юқори бўлмаслиги керак; чақалоқларда (6 ойликдан кичик ёшдаги): дозани камайтириш ҳар икки ҳафтада кунига икки маҳал 7 мг/кг дан юқори бўлмаслиги керак).

Алоҳида пациентлар гуруҳлари

Кекса ёшдаги одамлар (65 ёш ва ундан катта ёшдаги)

Буйрак функциялари бузилиши бўлган кекса ёшдаги пациентларда дозага тузатиш киритиш тавсия этилади (қуйидаги “Буйрак функциялари бузилиши” бандига қаранг).

Буйрак функциялари бузилиши

Буйрак функциялари ҳолатига мувофиқ суткалик дозага яқка тартибда тузатиш киритилиши мумкин.

Катта ёшдаги пациентлар учун дозага қуйида келтирилган жадвалда кўрсатилгандек тузатиш киритинг.

Дозага жадвал бўйича тузатиш киритиш учун креатинин клиренси (CL_{Cr}) мл/дақиқадаги даражасини аниқлаб олиш керак. Тана вазни 50 кг дан юқори бўлган катта ёшдагилар ва ўсмирлар учун мл/дақиқадаги CL_{Cr} ни зардоб креатинини концентрациясига асосланиб, қуйидаги формула бўйича ҳисоблаб чиқиш мумкин:

$$CL_{Cr} \text{ (мл/дақиқа)} = \frac{[140 - \text{ёш (йил)}] \times \text{вазн (кг)}}{72 \times \text{зардоб креатинини (мг/дл)}} \times 0.85 \text{ аёллар учун}$$

Сўнгра CL_{Cr} тана юзаси майдонига (BSA) нисбатан қуйидаги тарзда ўзгартирилади:

$$CL_{Cr} \text{ (мл/дақиқа/1.73 м}^2\text{)} = \frac{CL_{Cr} \text{ (мл/дақиқа)}}{\text{пациентнинг BSA (м}^2\text{)}} \times 1.73$$

Буйрак функцияси бузилган, тана вазни 50 кг дан юқори бўлган катта ёшдаги пациентлар ва ўсмирлар учун дозалаш режими:

Гуруҳ	Креатинин клиренси (мл/дақиқа/1.73 м ²)	Доза ва такрорланиш тезлиги
Меъёрий даражали	> 80	Бир кунда икки маҳал 500 мг дан 1,500 мг гача
Енгил даражали	50-79	Бир кунда икки маҳал 500 мг дан 1,000 мг гача
Ўртача даражали	30-49	Бир кунда икки маҳал 250 мг дан 750 мг гача
Оғир даражали	<30	Бир кунда икки маҳал 250 мг дан 500 мг гача
Диализдан ўтаётган пациентларда буйрак	-	Бир кунда бир маҳал 500 мг дан 1,000 мг гача ⁽²⁾

етишмовчилигининг охириги босқичи ⁽¹⁾		
--	--	--

(1) Леветирацетам билан даволанишнинг биринчи кунда 750 мг кучли дозасини қабул қилиш тавсия этилади.

(2) Диализдан сўнг қўшимча равишда 250-500 мг дозани қабул қилиш тавсия этилади.

Буйрак етишмовчилиги бўлган болалар учун леветирацетам дозасига буйрак функцияси ҳолатига мувофиқ тарзда тузатиш киритилиши керак, чунки леветирацетам клиренси буйраклар билан боғлиқ. Ушбу тавсия буйрак функцияси бузилиши бўлган катта ёшдаги пациентларни ўрганиш натижаларига асосланган.

Ўсмирлар, болалар ва чақалоқлар учун мл/дақиқа/1.73 м² CLcr зардоб креатинин концентрациясига асосланган ҳолда (мг/дл), қуйидаги формула (Шварц формуласи) қўлланилиб ҳисоблаб чиқилиши мумкин:

$$CLcr \text{ (мл/дақиқа/1.73 м}^2\text{)} = \frac{\text{Баландлик (см)} \times ks}{\text{Зардоб креатинини (мг/дл)}}$$

ks= 0.45 – 1 ёшгача бўлган чақалоқлар ҳолатида; ks= 0.55 – 13 ёшдан кичик ёшдаги болаларда ва ўсмир қизларда; ks= 0.7 – ўсмирларда.

Буйрак функцияси бузилган, тана вазни 50 кг дан камроқ бўлган чақалоқлар, болалар ва ўсмирлар учун дозалаш режими:

Гуруҳ	Креатинин клиренси (мл/дақиқа/1.73 м ²)	Доза ва такрорланиш тезлиги ⁽¹⁾
		Тана вазни 25 кг дан 50 кг гача бўлган болалар ва ўсмирлар
Меъёрий даражали	>80	Бир кунда икки маҳал 10 мг/кг дан 30 мг/кг гача (0.10 дан 0.30 мл/кг гача)
Енгил даражали	50-79	Бир кунда икки маҳал 10 мг/кг дан 20 мг/кг гача (0.10 дан 0.20 мл/кг гача)
Ўртача даражали	30-49	Бир кунда икки маҳал 5 мг/кг дан 15 мг/кг гача (0.05 дан 0.15 мл/кг гача)
Оғир даражали	<30	Бир кунда икки маҳал 5 мг/кг дан 10 мг/кг гача (0.05 дан 0.10 мл/кг гача)
Диализдан ўтаётган пациентларда буйрак етишмовчилигининг охириги босқичи	--	Бир кунда бир маҳал 10 мг/кг дан 20 мг/кг гача (0.10 дан 0.20 мл/кг гача) ⁽²⁾ ⁽³⁾

(1) Леветирацетам эритмасидан перорал қўллаш учун 250 мг дан камроқ дозалар учун; таблеткани ютолмайдиган пациентлар учун ва бир неча таблеткани қабул қилишда дозалаш режими бўйича тавсияларни бажариш имконияти бўлмаган ҳолатда каррасиз 250 мг дозалар учун фойдаланиш керак.

(2) Даволанишнинг биринчи кунда леветирацетамнинг 15 мг/кг кучли дозасини қабул қилиш тавсия этилади.

(3) Диализдан сўнг қўшимча равишда 5-10 мг/кг дозани қабул қилиш тавсия этилади.

Жигар функциялари бузилиши

Енгил ва ўртача даражали жигар функциялари бузилишлари бўлган пациентлар учун дозага тузатиш киритиш талаб қилинмайди. Оғир даражали жигар функциялари бузилишлари бўлган пациентларда креатинин клиренси буйрак етишмовчилиги даражасини тўлиқ даражада акс эттирмаслиги мумкин. Шу туфайли креатинин клиренси <60 мл/дақиқа/1,73

м² бўлган пациентлар учун суткалик қувватловчи дозани 50% га пасайтириш тавсия этилади.

Болалар

Таблеткалар шаклидаги леветирацетам 6 ёшгача бўлган болаларда қўлланилиши тавсия этилмайди. Бундан ташқари, мавжуд таблеткалар дозалари тана вазни 25 кг гача бўлган болаларни, таблеткаларни ютолмайдиган пациентларга ёки 250 мг гача дозалар қўлланилишида дастлабки даволаш учун тўғри келмайди.

Монотерапия

16 ёшгача бўлган болалар ва ўсмирларда леветирацетамнинг монотерапия сифатида қўлланилиши хавфсизлиги ва самарадорлиги аниқланмаган. Маълумотлар йўқ.

Тана вазни 50 кг дан камроқ 6 ойликдан 23 ойлик ёшгача бўлган чақалоқлар, болалар (2 ёшдан 11 ёшгача) ва ўсмирлар (12 ёшдан 17 ёшгача) учун қўшимча терапия

Перорал қўлланилиш учун леветирацетам эритмаси чақалоқлар ва 6 ёшгача бўлган болаларда қўлланилиши афзал ҳисобланади.

6 ёш ва ундан катта ёшдаги болалар учун перорал қўлланилиш учун леветирацетам эритмасидан 250 мг дан камроқ дозалар учун; таблеткани ютолмайдиган пациентлар учун ва бир неча таблеткани қабул қилишда дозалаш режими бўйича тавсияларни бажариш имконияти бўлмаган ҳолатда каррасиз 250 мг дозалар учун фойдаланиш керак.

Энг қуий самарали дозадан фойдаланиш керак. Тана вазни 25 кг бўлган бола ёки ўсмир учун бошланғич доза бир кунда икки маҳал 750 мг максимал доза билан бир кунда икки маҳал 250 мг ни ташкил этиши керак. Тана вазни 50 кг ёки ундан кўпроқ бўлган болаларда доза катта ёшдагилардаги каби миқдорда буюрилади.

1 ойликдан 6 ойликкача ёшда бўлган чақалоқлар учун ёрдамчи терапия

Перорал қўлланилиш учун леветирацетам эритмаси чақалоқларда фойдаланиш учун тавсия этилган.

Қўллаш усули

Плёнка қобик билан қопланган таблеткаларни ичга қабул қилиш, овқатланишдан қатъи назар устидан етарли миқдорда суюқлик ичиш керак. Суткали доза тенг ярмига бўлинади ва икки маҳал қабул қилинади.

Ножўя таъсирлари

Энг кўп маълум қилинадиган ножўя реакциялар: назофарингит, уйқучанлик, бош оғриши, толиқувчанлик ва бош айланиши.

Қуйида келтирилган ножўя таъсирлар профили леветирацетам билан даволанган жами 3416 нафар пациент иштирокида барча ўрганилган кўрсаткичлар билан бирлаштирилган плацебо-назорат қилинадиган клиник тадқиқотлар таҳлиliga асосланган. Ушбу маълумотлар тегишли очик тадқиқотларда, шунингдек постмаркетинг тажрибада леветирацетамдан фойдаланиш билан тўлдирилган. Леветирацетамнинг хавфсизлик даражаси, одатда, ёш гуруҳлари (катта ёшдагилар ва болалар) ва тасдиқланган эпилепсия кўрсаткичлари бўйича бир хилдир.

Клиник тадқиқотларда (катта ёшдагилар, ўсмирлар, болалар ва > 1 ойлик чақалоқлар) ва постмаркетинг тажрибада маълум қилинган нохуш реакциялар қуйидаги жадвалда тизим-аъзо синфига ва такрорланиш тезлигига мувофиқ қайд этилган. Ножўя реакциялар жиддийлиги камайиб бориш тартибида тақдим қилинган ва уларнинг такрорланиш тезлиги қуйидаги тарзда белгиланган: жуда тез-тез (>1/10); тез-тез (≥1/100 дан <1/10 гача); тез-тез эмас (≥1/1,000 дан <1/100 гача); кам ҳолларда (≥1/10,000 дан <1/1,000 гача) ва жуда кам ҳолларда (<1/10,000).

Тизим-аъзо синфи	Такрорланиш тезлиги тоифаси			
	жу́да тез-тез	тез-тез	тез-тез эмас	кам ҳолларда
Инфекциялар ва инвазиялар	Назофарингит			Юкумли касалликлар

Қон ва лимфатик тизим томонидан бузилишлар			Тромбоцитопения, лейкопения	Панцитопения, нейтропения, агранулоцитоз
Иммун тизим томонидан				Эозинофилия ва тизимли белгилар (DRESS) билан препарат реакциялари, ўта юқори сезувчанлик (шу жумладан, ангионевротик шиш ва Анафилаксия)
Овқатланиш ва моддалар алмашинуви томонидан бузилишлар		Анорексия	Вазн йўқотилиши, вазн ортиши	Гипонатриемия
Психик касалликлар		Депрессия, душманлик/ тажовузкорлик, хавотирланиш, уйқусизлик, асабийлашиш / аччиғланиш	Ўз жонига суиқасд қилишга уриниш, суицидал фикрлаш, психоз, мос бўлмаган хатти-ҳаракат, галлюцинациялар, жаҳл чиқиши, фикрлашда чалғиш, саросимали ҳужумлар, аффектив ўзгарувчанлик/кай фиат ўзгариб туриши, ҳаяжонланиш	Ўз жонига суиқасд қилиш, шахс бузилиши, патологик фикрлаш
Нерв тизими томонидан бузилишлар	Уйқучанлик, бош оғриши	Томир тортишишлар, мувозанат бузилиши, бош айланиши, летаргия, тремор	Амнезия, хотира бузилиши, нотўғри координация / атаксия, парестезия, диққат-этиборлилик бузилиши	Хореоатетоз, дискинезия, гиперкинезия
Кўриш органи томонидан бузилишлар			Диплопия, кўз хиралашиши	
Эшитиш ва мувозанат органи томонидан бузилишлар		Бош айланиши		

Нафас олиш тизими, кўкрак кафаси ва кўкс оралиғи аъзолари томонидан бузилишлар		Йўтал		
Меъда-ичак йўллари томонидан бузилишлар		Қориндаги оғрик, диарея, ошқозон бузилиши, қайт қилиш, кўнгил айланиши		Панкреатит
Жигар ва ўт йўллари томонидан бузилишлар			Жигар намуналари натижалари меъёрларидан оғишлар	Жигар етишмовчилиги, гепатит
Буйрак ва сийиш йўллари томонидан бузилишлар				Буйраклар ўткир шикастланиши
Тери ва тери ости клетчаткалар томонидан бузилишлар		Тошма	Алопеция, экзема, кичишиш	Токсикли эпидермал некролиз, Стивенс Джонсон синдроми, Мультишаклли эритема
Суяк/мушак ва бириктирувчи тўқималар томонидан бузилишлар			Мушак кучсизланиши, миалгия	Рабдомиолиз ва қон креатинфосфокин азининг юқори даражаси*
Умумий касалликлар ва препарат юборилган жойдаги бузилишлар		Холсизланиш / толиқувчанлик		
Тадқиқот тадбирларини ўтказиш билан боғлиқ жароҳатлар, захарланишлар ва асоратлар			Жароҳатлар	

*Тарқалиш даражаси японларда бошқа миллатга мансуб пациентларга нисбатан анча юқоридир.

Леветирацетам қўлланилганидан сўнг пайдо бўлган энцефалопатия ҳолати кам ҳолларда кузатилган. Ушбу таъсирлар, одатда, даволаш бошида пайдо бўлган (бир неча кундан бир неча ойгача) ва даволаш тўхтатилганидан сўнг қайтарилувчан бўлган.

Айрим ножўя реакциялар тавсифи

Агар леветирацетам топирамат билан бирга қўлланилса, анорексия хавфи юқори бўлади. Алопеция намоён бўлганда, айрим ҳолатларда, леветирацетам қўлланилиши бекор қилингандан сўнг тукли қоплама тикланиши қайд этилган.

Айрим панцитопения ҳолатларида илик функцияси босилиши аниқланган.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

Леветирацетамга ёки пирролидоннинг бошқа ҳосилаларига, шунингдек препаратнинг ҳар қандай ёрдамчи моддаларига юқори сезувчанликда қўллаш мумкин эмас.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Эпилепсияга қарши препаратлар

Катта ёшдаги одамларда ўтказилган маркетинггача клиник тадқиқотлар маълумотлари леветирацетам бошқа эпилепсияга қарши препаратларга (фенитоин, карбамазепин, вальпроат кислотаси, фенобарбитал, ламотриджин, габапентин ва примидонга) таъсир этмаслигини, улар эса, ўз навбатида, леветирацетам фармакокинетикасига таъсир этмаслигини тасдиқлаган.

Катта ёшдаги одамлардаги каби бир суткада 60 мг/кг гача леветирацетам қабул қилган болалик ёшида бўлган пациентларда ҳам клиник аҳамиятли дориларнинг ўзаро таъсири тўғрисида маълумотлар йўқ.

Эпилепсия бўлган болалар ва ўсмирларда (4 ёшдан 17 ёшгача) фармакокинетик ўзаро таъсирларни ретроспектив баҳолаш шуни тасдиқлаганки, перорал қўлланиладиган леветирацетам билан ёрдамчи терапия бир вақтда қўлланилган карбамазепин ва вальпроатнинг қон плазмасида мувозанатли концентрацияларига таъсир этмайди.

Шунга қарамай, маълумотлар леветирацетам клиренси ферментлар индукторлари ҳисобланган эпилепсияга қарши препаратлар қабул қилган болаларда 20% га юқорироқ эканлигидан далолат беради. Ушбу ҳолатда, дозалаш режимида тузатиш киритиш талаб қилинмайди.

Пробенецид

Пробенецид (суткада 4 маҳал 500 мг) – буйрак каналчалари секрециясини блокировка қилувчи препарат бўлиб, бевосита леветирацетамнинг эмас, балки асосий метаболитнинг буйрак клиренсини босади. Шунга қарамай, ушбу метаболитнинг концентрациялари паст бўлиб қолади.

Метотрексат

Маълум қилинишича, леветирацетам ва метотрексатнинг бирга қўлланилиши қонда метотрексат концентрациясининг потенциал токсик даражаларгача ошиши/узайишига олиб келган ҳолда метотрексат клиренсини пасайтиради. Метотрексат ва леветирацетам билан бир вақтда даволанаётган пациентларда ушбу икки препаратнинг қондаги даражаларини пухта назорат қилиш керак.

Орал контрацептивлари

Леветирацетам 1000 мг суткалик дозада ҳомиладор бўлишдан саклайдиган перорал воситалар (этинилэстрадиол ва левоноргестрел) фармакокинетикасини ўзгартирмайди, эндокрин кўрсаткичлар (лютеинизацияловчи гормон ва прогестерон) ўзгартирмайди. Леветирацетам 2000 мг суткалик дозада дигоксин ва варфарин фармакокинетикасини ўзгартирмайди, протромбин вақти ўзгаришсиз қолади. Дигоксин, орал контрацептивлар ва варфарин билан бирга қўлланилиши леветирацетам фармакокинетикасига таъсир этмайди.

Сурги воситалари

Айрим ҳолатларда, макрогол осмотик сурги препаратларининг ичга қабул қилинадиган леветирацетам билан бир вақтда қўлланилганида, леветирацетам самарадорлиги пасайиши

тўғрисида маълум қилинган. Шу туфайли леветирацетам қабул қилингунгача бир соат давомида ва леветирацетам қабул қилинганидан сўнг бир соат давомида макрогол қўлланилмаслиги керак.

Озиқ-овқат ва алкоголь

Озиқ-овқат билан леветирацетамнинг абсорбцияланиш даражаси ўзгармайди, бироқ абсорбция тезлиги бироз камаяди.

Леветирацетамнинг алкоголь билан ўзаро таъсири тўғрисида маълумотлар йўқ.

Махсус кўрсатмалар

Буйрак функциялари бузилиши

Буйрак етишмовчилиги бўлган пациентлар томонидан леветирацетамнинг қўлланилиши дозалаш режимига тузатиш киритишни талаб қилиши мумкин. Оғир даражали жигар етишмовчилиги бўлган пациентларда дозани танлашдан олдин буйраклар функцияларини баҳолаш тавсия этилади (“Қўллаш усули ва дозалари” бўлимига қаранг).

Буйракларнинг ўткир шикастланиши

Леветирацетам қўлланилиши жуда кам ҳолларда буйракларнинг ўткир шикастланиши билан бирга кечган, у пайдо бўлгунгача вақт бир неча кундан бир неча ойгача ўзгариб турган.

Қон кўрсаткичлари таъсири

Леветирацетам қўлланилиши туфайли, одатда, даволаш бошида қон хужайралари миқдори пасайиши (нейтропения, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения ва панцитопения) кам ҳолатлари қайд этилган. Сезиларли бемадорлик, иситмалаш, қайталанувчи юкумли касалликлар ёки қон қуюлиши бузилиши кузатилган пациентларга қоннинг кенг таҳлилини ўтказиш тавсия этилади (“Ножўя таъсирлари” бўлимига қаранг).

Ўз жонига суиқасд қилиш

Эпилепсияга қарши препаратлар (шу жумладан, леветирацетам) билан даволанган пациентларда ўз жонига суиқасд қилиш, ўз жонига суиқасд қилишга уринишлар, суицидал фикрлаш ва хатти-ҳаракатлар ҳолатлари қайд этилган.

Эпилепсияга қарши препаратларнинг рандомизацияланган плацебо-назорат қилинадиган тадқиқотлари мета-таҳлили суицидал фикрлаш ва хатти-ҳаракатларнинг бироз юқори хавфини кўрсатган. Ушбу хавф механизми номаълум.

Бундай хавф мавжудлиги туфайли пациентлар депрессия, суицидал фикрлар ва хатти-ҳаракатлар аломатлари бўйича назорат қилиниши ва зарур ҳолларда, даволашга тузатиш киритилиши керак. Пациентларга (ва пациентлар васийларига), агар депрессия ва/ёки суицидал фикрлар ёки хатти-ҳаракатлар аломатлари пайдо бўлса, тиббий ёрдам учун мурожаат қилишни тавсия этиш керак.

Болалар

Таблетка шаклидаги препарат чақалоқлар ва 6 ёшгача бўлган болалар томонидан қўлланилиш учун яроқсиз ҳисобланади. Болаларга тегишли мавжуд маълумотлар ўсишга ва жинсий балоғатга таъсирни назарда тутмайди. Бироқ болалар учун ўқишга, ақлий ривожланишга, ўсишга, эндокрин функцияга, жинсий балоғатга ва бола туғиш имкониятига узоқ муддатли оқибатлари номаълум бўлиб қолмоқда.

Ҳомиладорлик ва эмизиш даврида қўлланиши

Ҳомиладорлик

Ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлиги давомида монотерапия сифатида леветирацетам қабул қилган 1000 нафардан кўпроқ аёллардаги натижалар ҳомиладорликнинг бир неча истикболли реестрларидан постмаркетинг маълумотларида қайд этилган. Умуман олганда, ушбу маълумотлар жиддий туғма ривожланиш нуқсонлари хавфи сезиларли ошишини назарда тутмайди, гарчи тератоген хавфни тўлиқ истисно қилиш мумкин эмас. Бир неча эпилепсияга қарши препаратлар билан терапиянинг монотерапияга нисбатан туғма ривожланиш нуқсонлари юқорироқ хавфи билан боғлиқ, шу туфайли монотерапияга афзаллик берилиши керак.

Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотлар репродуктив токсикликни кўрсатган.

Ҳомиладорлик вақтида ва контрацепциядан фойдаланмайдиган бола туғиш ёшидаги аёлларда Логуфен® тавсия этилмайди, клиник жихатдан зарур ҳолатлар бундан мустасно.

Ҳомиладорлик вақтида физиологик ўзгаришлар леветирацетам концентрациясига таъсир этиши мумкин. Ҳомиладорлик вақтида қон плазмасида леветирацетам концентрацияси пасайиши кузатилади. Ушбу пасайиш ҳомиладорликнинг учинчи уч ойлигида кўпроқ ифодаланган бўлади (ҳомиладорликкача дастлабки концентрациянинг 60 фоизигача). Леветирацетам қабул қилаётган ҳомиладор аёлларга тегишли клиник кузатувни таъминлаш керак. Эпилепсияга қарши даволашни тўхтатиш касаллик зўрайишига олиб келиши, бу эса она ва ҳомила учун зарарли бўлиши мумкин.

Лактация

Леветирацетам аёллар кўкрак сутига ўтади. Шу туфайли кўкрак сути билан эмизиш тавсия этилмайди.

Бирок, агар кўкрак сути билан эмизиш вақтида леветирацетам қўлланилиши зарур бўлса, даволашнинг фойда/хавфини ва кўкрак сути билан эмизиш муҳимлигини баҳолаш керак.

Фертилик

Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотларда фертиликка таъсири аниқланмаган. Клиник маълумотлар йўқ, одам учун потенциал хавфи номаълум.

Транспорт воситасини ва бошқа механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири

Леветирацетам автотранспорт ва бошқа механизмларни бошқариш қобилиятига бироз ёки ўртача таъсир этади. Шахсий сезувчанлик эҳтимоли сабабли айрим пациентларда, айниқса, даволаш бошида ёки дозани ошириш жараёнида марказий нерв тизимига таъсир билан боғлиқ уйқучанлик, бош айланиши ва бошқа симптомлар кузатилиши мумкин. Шу туфайли бундай пациентларга юқори малака талаб қилинадиган вазифаларни бажаришда, масалан, транспорт воситасини ёки бошқа механизмларни бошқаришда эҳтиёткорликка риоя қилиш тавсия этилади. Пациентларга бундай ҳаракатларни бажариш қобилияти бузилмаганлиги аниқлангунгача машиналарни бошқармаслик ва улардан фойдаланмаслик тавсия этилади.

Дозани ошириб юборилиши

Симптомлари

Леветирацетам дозаси ошириб юборилган ҳолатда, уйқучанлик, асабийлашиш, тажовузкорлик, нафас сиқилиши, фикрлашда чалғиш, оғир беҳушлик ҳолатлари кузатилади.

Даволаш

Доза кучли ошириб юборилган ҳолатда, ошқозонни ювиб ташлаш ёки қайт қилишни қўзғатиш керак. Леветирацетам учун специфик антидот йўқ. Дозанинг ошириб юборилишини даволаш симптоматик бўлиб, гемодиализни ўз ичига олиши мумкин.

Диализатор билан чиқарилиш самарадорлиги леветирацет учун 60% ва асосий метаболит учун 74% ни ташкил этади.

Чиқарилиш шакли

10 та таблеткадан ПВХ/ПВДХ Алю блистерда.

3, 6 ёки 10 тадан блистер тиббиётда қўлланилишига доир йўриқнома билан бирга картон ўрамда.

Сақлаш шароити

Куруқ, ёруғликдан ҳимояланган жойда, 25°C дан юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин. Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

Яроқлилиқ муддати

2 йил.

Яроқлилиқ муддати ўтгач қўлланилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби
Рецепт бўйича.

Ишлаб чиқарувчи
Kusum Healthcare Pvt. Ltd.

Ишлаб чиқариш манзили
SP-289(A), RIICO Industrial Area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), Ҳиндистон.

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозлар (таклифлар) ни қабул қилувчи ташкилот номи ва манзили:

“BARAKA DORI FARM” МЧЖ ХК

100022, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент шаҳри, Яккасарой тумани, Кичик Халка Йули кўчаси, 91-уй.

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

Уяли тел.: + 998 93 388 87 82

Email: pv@kusum.uz

Web-сайт: kusum.uz