



ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА ТОККАТА®

Препаратнинг савдо номи: Токката®

Таъсир этувчи модда (ХПН): толперизон гидрохлориди

Дори шакли: плёнка қобик билан қопланган таблеткалар

Таркиби

1 плёнка қобик билан қопланган таблетка қуйидагиларни сақлайди:

фаол модда: толперизон гидрохлориди 150 мг;

ёрдамчи моддалар:

ядроси: лактоза моногидрати, маккажўхори крахмали, микрокристалл целлюлоза, тальк, стеарин кислотаси, сувсиз коллоид кремний диоксиди, лимон кислотаси моногидрати;

қобигини таркиби: оқ Opadry 03F180011 (гипромеллоза, титан диоксиди (Е 171), макрогол).

Таърифи: думалоқ шаклли, икки томони каварик юзали, оқ рангли ёки деярли оқ рангли плёнка қобик билан қопланган, ўзига хос ҳидли таблеткалар.

Фармакотерапевтик гуруҳи: Марказий таъсир механизмига эга миорелаксантлар.

АТХ коди: M03BX04

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Толперизон марказий таъсирга эга бўлган миорелаксант ҳисобланади. Толперизоннинг таъсир механизми тўлиқ аниқланмаган.

У нерв тўқимасига нисбатан юқори аффинликка эга бўлиб, бош мия устунда, орқа мия ва периферик нерв тўқимасида энг юқори концентрацияларга эришади.

Толперизоннинг энг аҳамиятли самараси унинг орқа миянинг рефлексор йўлига тормозлаш таъсири ҳисобланади. Эҳтимол, ушбу самара пастга тушувчи йўллар бўйлаб ингибиция қилувчи таъсири билан биргаликда толперизоннинг терапевтик таъсирини таъминлайди.

Толперизоннинг кимёвий тузилиши лидокаиннинг тузилишига ўхшаш. Лидокаин каби, у мембраналарни барқарорлаштирувчи таъсир кўрсатади ва ҳаракат нейронлари, ҳамда бирламчи афферент толаларнинг электрик қўзғалувчанлигини пасайтиради. Толперизон потенциалга боғлиқ натрий каналларининг фаоллигини дозага боғлиқ равишда тормозлайди. Мувофиқ равишда, таъсир потенциалининг амплитудаси ва тез-тезлиги пасаяди.

Таъсир потенциалига боғлиқ кальций каналларига сусайтирувчи самараси исботланган. Мембраналарни барқарорлаштирувчи таъсирга қўшимча равишда, толперизон шунингдек медиаторни ажралиб чиқишини тормозлаши мумкин деб тахмин қилинади.

Ва ниҳоят, толперизон айрим кучсиз α -адренергик антагонистларнинг хусусиятларига эга ва антимукарин таъсир кўрсатади.

Клиник самарадорлиги ва хавфсизлиги

Инсулт ўтказилгандан сўнг мушак спазмини даволашда толперизоннинг самарадорлиги тасдиқланган.

Инсултдан кейин мушак спазми бўлган 120 та пациентлар иштирок этган рандомизация қилинган, икки яширин плацебо-назорат қилинадиган синовда, толперизон билан даволашда Ашворт шкаласи бўйича спастикликни юқори ишончли камайиши кузатилган, бу асосий мақсадли кўрсаткич бўлган. Шифокор ва тадқиқотчиларнинг самарадорликни умумий баҳолашига кўра толперизон плацебодан юқори бўлган ($p < 0,001$). Ашворт

шкаласи бўйича ўртача соғайиш даволаш буюрилган (intention-to-treat, ITT), пациентларнинг умумий популяциясининг 32% ни ва суткада 300-450 мг дозада толперизонни қабул қилган пациентларнинг кичик гуруҳида 42% ни ташкил қилган. Функционал тестларнинг кўрсаткичларини баҳолашда плацебодаги самарадорликка нисбатан толперизоннинг самараси юқори бўлган, бироқ улар статистик аҳамиятга эга бўлмаган.

Бош миянинг шикастланиши бўлган 48 та пациентлар иштирок этган рандомизация қилинган, икки яширин қиёсий синовда Бартел индекси бўйича толперизоннинг самараси баклофен самараси билан қиёсланган. Шу вақтнинг ўзида Ривермид мотор функцияни баҳолаш шкаласи бўйича соғайишда толперизон баклофендан юқори бўлган (Rivermead Motor Assessment Scale, RMAS).

Таянч-харакат аппаратининг касалликлари бўлган пациентларда мушак тонуси юқори бўлганда толперизоннинг самараси бўйича маълумотлар бахсли ҳисобланади, инсултдан кейинги мушак спазми бундан мустасно. Баъзи синовларда айрим тестларнинг кўрсаткичлари бўйича ижобий натижалар аниқланган, бошқа синовларда ушбу касалликларни даволашда толперизоннинг авзалликлари аниқланмаган.

Толперизоннинг хавфсизлик профили турли этиологияли юқори мушак тонусини бўлган пациентлар иштирок этган клиник синовларнинг, ҳамда нохуш реакциялар ҳақидаги спонтан хабарларнинг маълумотларига асосланган.

Фармакокинетикаси

Ичга қабул қилинганидан сўнг толперизон ингичка ичакда яхши сўрилади. Қон плазмасида препаратнинг максимал концентрациясига қабул қилингандан сўнг 0,5-1,5 соатдан кейин эришилади. Яққол ифодаланган биринчи ўтиш метаболизмга учраши сабабли, толперизонни биокираолишлиги тахминан 20% ни ташкил этади. Ёғли овқат ичга қабул қилгандан кейин препаратнинг биокираолишлигини тахминан 100% га, плазмада максимал концентрациясини эса оч қоринга қабул қилганга нисбатан тахминан 45% га оширади. Бунда максимал концентрациясига эришиш вақтини тахминан 30 минутга оширади.

Толперизон жигар ва буйракда жадал метаболизмга учрайди.

Толперизон буйрак орқали метаболитлар кўринишида деярли тўлиқ (99% дан ортиқ) чиқарилади.

Фармакологик фаол метаболитлари номаълум.

Вена ичига юборгандан кейин толперизоннинг ярим чиқарилиш даври тахминан 1,5 соатни, ичга қабул қилинганидан сўнг тахминан 2,5 соатни ташкил этади.

Хавфсизлиги бўйича клиник олди маълумотлар

Фармакологик хавфсизликнинг клиник олди тадқиқотларига кўра такроран қўлланилганда токсиклиги, генотоксиклиги, репродуктив функцияга токсик таъсири, одамлар учун специфик хавфи аниқланмаган.

Клиник олди тадқиқотлар жараёнидаги самаралари одам учун максимал мумкин бўлган дозадан аҳамиятли ошадиган дозаларда қабул қилганда кузатилган, бу клиник қўллаш учун кам аҳамиятли эканлигини кўрсатади.

Тана вазнига препаратнинг мувофиқ 500 мг/кг ва тана вазнига 250 мг/кг дозаларда перорал юборишда каламуш ва сичқонларда эмбриотоксик ўзгаришлар кузатилган. Бироқ, ушбу дозалар одам учун тавсия этилган терапевтик дозаларидан кўп марта ошади.

Қўлланилиши

Катталарда ўтказилган инсултдан кейин мушак спазмларини симптоматик даволаш учун қўлланилади.

Қўллаш усули ва дозалари

Препаратни ичга овқатдан кейин, бир стакан сув билан қабул қилиш керак. Етарли миқдорда овқат қабул қилмаслик толперизоннинг биокираолишлигини пасайтириши мумкин.

Катталар: индивидуал эҳтиёжга ва ўзлаштирилишга қараб - суткада 150-450 мг дан, 3 марта қабул қилинади.

Буйрак функциясини бузилиши бўлган пациентлар

Буйрак шикастланишлари бўлган пациентларда препаратни қўллаш тажрибаси чекланган, бундай беморларда нохуш самараларни янада юқорироқ учраш тезлиги кузатилган. Шу сабабли ўртача даражада буйрак шикастланишларида пациент ҳолатини синчков кузатув ва буйрак функциясини назорат қилиш билан шахсий равишда дозаларни титрлаш тавсия этилади. Оғир даражада буйрак шикастланишларида пациентларга толперизонни буюриш тавсия этилмайди.

Жигар функциясини бузилиши бўлган пациентлар

Жигар шикастланишлари бўлган пациентларда препаратни қўллаш тажрибаси чекланган, бундай беморларда нохуш самараларни янада юқорироқ учраш тезлиги кузатилган. Шу сабабли ўртача даражада жигар шикастланишларида пациент ҳолатини синчков кузатув ва жигар функциясини назорат қилиш билан шахсий равишда дозаларни титрлаш тавсия этилади. Оғир даражада жигар шикастланишларида пациентларга толперизонни буюриш тавсия этилмайди.

Болалар

Толперизонни болаларда қўллашнинг хавфсизлиги ва самарадорлиги ўрганилмаган.

Ножўя таъсирлари

Толперизон сақловчи таблеткалар хавфсизлик профили 12000 дан ортиқ пациентлардан олинган маълумотларга асосланган. Ушбу маълумотларга мавофик, энг кўп тери ва тери ости клетчаткаси томонидан бузилишлар, тизимли бузилишлар, нерв ва овқат ҳазм қилиш тизими томонидан бузилишлар каби ножўя реакциялари ривожланган.

Постмаркетинг кузатувлари маълумотлари бўйича, толперизон қабул қилиш билан асоциацияланган ножўя реакция ҳолатларининг тахминан 50-60% ни юқори сезувчанлик реакциялари ташкил этади. Бу реакцияларнинг кўпчилиги жиддий бўлмаган ва мустақил равишда ўтиб кетган. Ҳаёт учун хавф солувчи юқори сезувчанлик реакциялари якка ҳолларда пайдо бўлган.

Ножўя ракциялар MedDRA учраш тезлигини аниқлашдан фойдаланган ҳолда, MedDRA мунтазам фаолиятининг тиббий лугатига мувофиқ, аъзолар тизими синфи бўйича қуйидаги тарзда келтирилган: тез-тез эмас ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), якка ҳолларда ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), кам ҳолларда ($< 1/10000$), учраш тезлиги номаълум (мавжуд маълумотлар асосида баҳолаш мумкин эмас).

Аъзолар тизими синфи	Тез-тез эмас ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Якка ҳолларда ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Кам ҳолларда ($< 1/10000$)
Қон ва лимфа тизими томонидан бузилишлар			Анемия Лимфаденопатия
Иммун тизими томонидан		Юқори сезувчанлик реакциялари, Анафилактик реакция	Анафилактик шок
Овқатланиш моддалар алмашинуви томонидан бузилишлар	Анорексия		Полидипсия

Рухий бузилишлар	Уйкусизлик, Уйқуни бузилиши	Фаолликни камайиши Депрессия	Онгни чалкашиши
Нерв тизими томонидан бузилишлар	Бош оғриғи Бош айланиши Уйқучанлик	Диққатни бузилиши Тремор Тиришишлар Гипестезия Парестезия Летаргия (уйқучанликни ошиши)	
Кўриш аъзолари томонидан бузилишлар		Кўришни бузилиши	
Эшитиш ва мувозанат аъзолари томонидан бузилишлар		Кулоқларда шовқин Вертиго	
Юрак томонидан бузилишлар		Стенокардия Тахикардия Юракни тез уриши Артериал босимни пасайиши	Брадикардия
Қон-томир тизими томонидан	Гипотония	Тери гиперемияси	
Нафас тизими, кўкрак кафаси ва тўш аъзолари томонидан		Нафас олишни қийинлашиши Бурундан қон кетиш Жадаллашган нафас	
Меъда-ичак йўллари томонидан бузилишлар	Қоринда дискомфорт ҳисси Диарея Оғиз бўшлиғи шиллик қаватини қуриши Диспепсия Кўнгил айниши	Эпигастрийда оғриқ Қабзият Метеоризм Қусиш	
Жигар ва ўт чиқариш йўлларини томонидан		Жигарни енгил даражадаги шикастланиши	
Тери ва тери ости клетчаткаси томонидан бузилишлар		Аллергик дерматит Гипергидроз Қичишиш Эшакеми Тошмалар	
Суяк-мушак тизими ва бириктирувчи тўқималар томонидан бузилишлар	Мушакларни заифлиги Миалгия Қўл-оёқларда оғриқ	Қўл-оёқларда дискомфорт ҳисси	Остеопения

Буйрак ва сийдик чикариш тизими томонидан бузилишлар		Энурез Протеинурия	
Умумий бузилишлар ва юборилган жойдаги асоратлар	Астения Дискомфорт Юқори толиқиш	Маст бўлиш хисси Қизиб кетиш хисси Таъсирчанлик Чанқаш	Кўкрак қафасида дискомфорт хисси
Лаборатор кўрсаткичлар		Артериал босимни пасайиши Қонда билирубиннинг концентрациясини ошиши Жигар ферментларининг фаоллигини ўзгариши Тромбоцитлар миқдорини пасайиши Лейкоцитоз	Қонда креатинин концентрациясини ошиши

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

- Таъсир этувчи моддага ёки кимёвий таркиби бўйича унга ўхшаш эперизонга, ёки препаратнинг ҳар қандай ёрдамчи моддаларига ўта юқори сезувчанлик;
- Миастения гравис;
- Эмизиш даврида қўллаш мумкин эмас.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Декстрометорфан, CYP2D6 субстрати билан дориларнинг ўзаро таъсири бўйича ўтказилган фармакокинетик тадқиқодлар, толперизонни бир вақтда қўллаганда, асосан цитохром CYP2D6 томонидан метаболизмга учрайдиган препаратлар концентрациясини, хусусан тиоридазин, толтеродин, венлафаксин, атомоксетин, дезипрамин, декстрометорфан, метопролол, небивалол, перфеназинни қон плазмасидаги концентрациясини оширишини намоён этган.

Одам жигарининг микросомалари ва гепатоцитларида *in vitro* шароитида ўтказилган тадқиқотларда CYP нинг бошқа изоферментлари (CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4) ни аҳамиятли даражада ингибиция ёки индукция бўлиши аниқланмаган.

CYP2D6 бошқа субстратлари ва/ёки бошқа препаратлар бир вақтда қўлланганида толперизоннинг экспозицияси ўсмаслиги тахмин қилинади, бу толперизоннинг метаболизм йўллари турлича эканлигини ифодалайди.

Толперизон оч қоринга қабул қилинганда унинг биокираолишлиги пасаяди, шунинг учун препарат буюрилганда овқат қабул қилиш билан боғлиқлигини инобатга олиш керак.

Гарчи толперизон марказий таъсирга эга бўлган препарат ҳисобланса-да, уни қўллаганда седатив самарани ривожланиш эҳтимоли паст. Марказий таъсирга эга бўлган бошқа миорелаксантлар билан бир вақтда буюрилган ҳолларда толперизоннинг дозасини пасайтириш масаласини кўриб чиқиш керак.

Толперизон нифлумат кислотасининг самарасини кучайтиради, шунинг учун толперизон билан бир вақтда қўлланганида бошқа НЯҚП каби нифлумат кислотасининг дозасини пасайтириш мақсадга мувофиқдир.

Махсус кўрсатмалар

Ўта юқори сезувчанлик реакциялари

Толперизонни қўллаганда постмаркетинг даврида энг кўп ўта юқори сезувчанлик ножўя реакциялари кузатилган. Уларнинг яққоллиги енгил тери реакцияларидан оғир тизимли реакциялар, жумладан анафилактик шок орасида ўзгариб туради. Ўта юқори сезувчанлик реакциялар симптомлари эритема, тошмалар, эшакеми, қичишиш, ангионевротик шиш, тахикардия, гипотензия ва ҳансираш кабилар бўлиши мумкин.

Анамнезида бошқа препаратларга ўта юқори сезувчанлик реакциялари ёки аллергия ҳолатлари бўлган аёл пациентлар толперизон қабул қилганда ўта юқори сезувчанлик реакциялари ривожланиши ҳавфи юқори бўлади.

Пациентларга аллергия симптомлари пайдо бўлишини аниқлаш учун ўзини ҳолатига эътиборли бўлишни тавсия этиш керак. Пациентлар аллергия симптомлари пайдо бўлганда толперизонни қабул қилишни тўхтатиши ва тиббий ёрдамга зудлик билан мурожаат қилиш кераклиги ҳақида огоҳлантирилган бўлишлиги керак.

Толперизонга нисбатан ўта юқори сезувчанлик эпизодлари кузатилганидан кейин уни такроран буюриш мумкин эмас.

Препарат лактоза моногидратини сақлайди. Лактозани ўзлаштиролмаслиги, Лаппа лактаза (Laplactasedeficiency) танқислиги ёки глюкоза-галактозани кам сўрилишида ушбу препаратни қабул қилиш мумкин эмас.

Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўлланиши

Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотлар маълумотлари бўйича толперизон теротоген таъсир кўрсатмайди.

Ушбу препаратни қўллаш бўйича аҳамиятли клиник маълумотлар йўқлигини ҳисобга олиб, Толперизонни ҳомиладорлик вақтида қўллаш мумкин эмас.

Толперизонни кўкрак сутига ўтиши номаълумлиги туфайли, Токката® препаратини эмизиш даврида қўллаш мумкин эмас.

Автомобилни ва мураккаб механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири

Бош айланиши, уйқучанлик, диққатни бузилиши, тутқаноқ, кўришни хиралашиши каби симптомлар ривожланиш эҳтимолини ҳисобга олиб, автотранспортни бошқариш ёки бошқа механизмлар билан ишлашда препаратни эҳтиёткорлик билан қўллаш керак.

Дозани ошириб юборилиши

Толперизоннинг дозасини ошириб юборилиши юзасидан маълумотлар етарли эмас.

Доза ошириб юборилишда симптомлари асосан уйқучанлик, меъда-ичак йўллари томонидан кўринишлар (кўнгил айланиши, қусиш, эпигастрийда оғриқ), тахикардия, артериал гипертензия, брадикинезия ва вертиго кабиларни ўз ичига олиши мумкин. Оғир ҳолатлардан тирилишлар ва кома ҳақида хабарлар бўлган.

Толперизон учун махсус антидоти мавжуд эмас. Дозаси ошириб юборилиш ҳолатларида симптоматик даволаш тавсия этилади.

Чиқарилиш шакли

10 таблеткалардан блистерда. 3 блистердан тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан бирга картон кутида.

Сақлаш шароити

Оригинал ўрамда, 25°C дан юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин.

Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

Яроқлилиқ муддати

2 йил.

Ўрамида кўрсатилган яроқлилиқ муддати тугаганидан сўнг препарат ишлатилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Ишлаб чиқарувчи

«Фармак» АЖ. Украина, 04080, Киев ш., Кирилловская кўчаси, 63.

Ишлаб чиқарувчи жойлашган жойи ва унинг фаолиятини амалга ошириш манзили

Украина, 04080, Киев ш., Кирилловская кўчаси, 74.

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътироз (таклиф) ларни қабул қилувчи ташкилотнинг номи ва манзили

"Фармак" АЖ нинг Ўзбекистондаги ваколатхонаси

Ўзбекистон Республикаси, 100170, Тошкент ш., Мирзо-Улугбек тумани, Зиёлилар кўч.12а,
½.

Тел.: +998 (71) 235-77-13, +998 (71) 235-67-05

E-mail: info@farmak.ua