

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

МІДОКАЛМ
(MYDOCALM)

Склад:

діюча речовина: толперизону гідрохлорид;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 50 мг або 150 мг толперизону гідрохлориду;

допоміжні речовини:

ядро: кислота лимонна, моногідрат; кремнію діоксид колоїдний безводний; кислота стеаринова; тальк; целюлоза мікрокристалічна; крохмаль кукурудзяний; лактоза моногідрат;

оболонка: кремнію діоксид колоїдний безводний; титану діоксид (E 171); лактоза моногідрат; макрогол 6000; гіпромелоза.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Міорелаксанти з центральним механізмом дії.

Код АТС M03B X04.

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоматичне лікування м'язового спазму у дорослих після перенесеного інсульту.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини або подібного з нею за хімічним складом еперизону, або до будь-якої з допоміжних речовин.
- Міастенія гравіс.
- Період годування груддю.

Спосіб застосування та дози.

Препарат слід приймати після їди, запиваючи 1 склянкою води. Недостатній прийом їжі може знизити біодоступність толперизону.

Дорослі: залежно від індивідуальної потреби й переносимості по 150-450 мг на добу за 3 прийоми.

Пацієнти з порушеннями функцій нирок

Досвід застосування препарату пацієнтам з ураженням нирок обмежений, у таких хворих відзначалася більш висока частота небажаних ефектів. У зв'язку з цим при помірному ураженні нирок рекомендується індивідуальне титрування дози з ретельним спостереженням за станом пацієнта і контролем функції нирок. При тяжкому ураженні нирок призначати толперизон не рекомендується.

Пацієнти з порушеннями функцій печінки

Досвід застосування препарату пацієнтам з ураженням печінки обмежений, у таких хворих відзначалася більш висока частота небажаних явищ. У зв'язку з цим при помірному ураженні печінки рекомендується індивідуальне титрування дози з ретельним спостереженням за станом пацієнта і контролем функції печінки. При тяжкому ураженні печінки призначати толперизон не рекомендується.

Побічні реакції.

Профіль безпеки таблеток, що містять толперизон, заснований на даних стосовно більш ніж 12000 пацієнтів. У відповідності з цими даними найбільш часто виникали такі побічні реакції, як порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини, системні порушення, порушення з боку нервової і травної систем.

За даними постмаркетингового спостереження, приблизно 50-60 % випадків побічних реакцій, асоційованих з прийомом толперизону, становлять реакції гіперчутливості. Більшість цих

реакцій були несерйозними і проходили самостійно. Реакції гіперчутливості, що становили загрозу для життя, виникали в поодиноких випадках.

Побічні реакції наведені за класами систем органів, відповідно до Медичного словника регуляторної діяльності MedDRA, з використанням визначень частоти MedDRA: нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомої частоти (не можна оцінити за наявними даними).

Класи систем органів	Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Дуже рідко ($< 1/10000$)
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи			Анемія Лімфаденопатія
Порушення з боку імунної системи		Реакція гіперчутливості Анафілактична реакція	Анафілактичний шок
Порушення харчування та обміну речовин	Анорексія		Полідипсія
Психічні розлади	Безсоння Порушення сну	Зниження активності Депресія	Сплутаність свідомості
Порушення з боку нервової системи	Головний біль Запаморочення Сонливість	Порушення уваги Тремор Судоми Гіпестезія Парестезія Летаргія (підвищена сонливість)	
Порушення з боку органів зору		Порушення зору	
Порушення з боку органів слуху та рівноваги		Шум у вухах Вертиго	
Порушення з боку серця		Стенокардія Тахікардія Прискорене серцебиття Зниження артеріального тиску	Брадикардія
Класи систем органів	Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Дуже рідко ($< 1/10000$)
Порушення з боку судинної системи	Гіпотонія	Гіперемія шкіри	
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння		Утруднення дихання Носова кровотеча Прискорене дихання	
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Відчуття дискомфорту в животі Діарея Сухість слизової оболонки	Болі в епігастрії Запор Метеоризм Блювання	

	порожнини рота Диспепсія Нудота		
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів		Пошкодження печінки легкого ступеня	
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини		Алергічний дерматит Гіпергідроз Свербіж Кропив'янка Висип	
Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	М'язова слабкість Міалгія Болі в кінцівках	Відчуття дискомфорту в кінцівках	Остеопенія
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів		Енурез Протеїнурія	
Загальні порушення і ускладнення в місці введення	Астенія Дискомфорт Підвищена стомлюваність	Відчуття сп'яніння Відчуття жару Дратівливість Спрага	Відчуття дискомфорту в грудях
Лабораторні показники		Зниження артеріального тиску Підвищення концентрації білірубіну в крові Зміна активності печінкових ферментів Зниження кількості тромбоцитів Лейкоцитоз	Підвищення концентрації креатиніну в крові

Передозування.

Дані щодо передозування Мідокалмом обмежені. Мідокалм має широкий терапевтичний індекс. Згідно з даними, доза 600 мг, прийнята внутрішньо, могла не спричинити симптомів інтоксикації у дітей.

Дратівливість спостерігалася в тих випадках, коли дітям давали внутрішньо 300-600 мг на добу. У ході доклінічних досліджень гострої токсичності введення високих доз спричинило атаксію, тоніко-клонічні судоми, утруднення і зупинку дихання.

Для толперизону не існує специфічного антидоту. У разі передозування рекомендується симптоматичне та підтримуюче лікування.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

За даними досліджень на тваринах, толперизон не чинить тератогенної дії.

Застосування препарат у I триместрі вагітності протипоказане.

Зважаючи на відсутність значущих клінічних даних застосування препарату, Мідокалм не слід застосовувати під час вагітності (особливо в I триместрі), за винятком випадків, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода/дитини.

Оскільки невідомо, чи проникає толперизон в грудне молоко, застосування Мідокалму в період годування груддю протипоказане.

Діти.

Безпека та ефективність толперизону для дітей не вивчені.

Особливості застосування.

Реакції гіперчутливості

У постмаркетинговий період при застосуванні толперизону найбільш часто спостерігалися побічні реакції гіперчутливості. Їх вираженість варіює від легких шкірних реакцій до тяжких системних реакцій, включаючи анафілактичний шок. Симптомами реакцій гіперчутливості можуть бути еритема, висип, кропив'янка, свербіж, ангіоневротичний набряк, тахікардія, гіпотензія або задишка.

У жінок з гіперчутливістю до інших препаратів або алергічними станами в анамнезі ризик реакцій гіперчутливості при прийомі толперизону більш високий.

Необхідно рекомендувати пацієнтам бути уважними до свого стану для виявлення можливих симптомів алергії. Пацієнти повинні бути інформовані про те, що при появі симптомів алергії слід припинити прийом толперизону і негайно звернутися за медичною допомогою.

Після епізоду гіперчутливості до толперизону повторно призначати препарат не можна.

Препарат містить лактози моногідрат. У разі непереносимості лактози, дефіциті лактази саамі (Lapp lactase deficiency) або мальабсорбції глюкози-галактози не слід застосовувати цей препарат.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Враховуючи можливість розвитку таких симптомів, як запаморочення, сонливість, порушення уваги, епілепсія, нечіткість, зору слід з обережністю застосовувати препарат при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакокінетичні дослідження лікарських взаємодій з декстрометорфаном, субстратом CYP2D6, продемонстрували, що одночасне призначення толперизону підвищує концентрації в плазмі крові препаратів, які переважно метаболізуються цитохромом CYP2D6, зокрема концентрації тіоридазину, толтеродину, венлафаксину, атомoksetину, дезипраміну, декстрометорфану, метопрололу, небівололу, перфеназину.

У дослідженнях *in vitro* в мікросомах печінки і гепатоцитах людини значущого інгібування або індукції інших ізоферментів CYP (CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4) не виявлено.

Очікується, що при одночасному прийомі з іншими субстратами CYP2D6 та/або іншими препаратами експозиція толперизону зростати не буде, що обумовлено різноманітністю шляхів метаболізму толперизону.

При прийомі толперизону натщесерце його біодоступність знижується, тому при призначенні препарату рекомендується враховувати зв'язок з прийомом їжі.

Хоча толперизон є препаратом центральної дії, ймовірність розвитку седативного ефекту при його застосуванні мала. У разі одночасного призначення з іншими міорелаксантами центральної дії необхідно розглянути питання про зниження дози толперизону.

Толперизон потенціює ефекти ніфлумінової кислоти, тому при одночасному прийомі з толперизоном дозу ніфлумінової кислоти, так само як і інших НПЗП, доцільно зменшити.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Толперизон є міорелаксантом центральної дії. Механізм дії толперизону повністю не з'ясований.

Він володіє високою афінністю до нервової тканини, досягаючи найбільших концентрацій у стовбурі головного мозку, спинному мозку та периферичній нервовій системі.

Найбільш значущим ефектом толперизону є його гальмівна дія на спинномозковий рефлекторний шлях. Ймовірно, цей ефект спільно з інгібуючою дією на спадні провідні шляхи обумовлює терапевтичну користь толперизону.

Хімічна структура толперизону схожа зі структурою лідокаїну. Як і лідокаїн, він чинить мембраностабілізуючу дію та знижує електричну збудливість рухових нейронів і первинних аферентних волокон. Толперизон дозозалежно гальмує активність потенціал-залежних натрієвих каналів. Відповідно, знижується амплітуда і частота потенціалу дії.

Був доведений пригнічувальний ефект на потенціалзалежні кальцієві канали. Передбачається, що на додаток до його мембраностабілізуючої дії толперизон може також гальмувати викид медіатору.

На довершення до всього толперизон має деякі слабо виражені властивості альфа-адренергічних антагоністів і чинить антиму斯卡ринову дію.

Клінічна ефективність і безпека

Доведено ефективність толперизону в лікуванні м'язового спазму після перенесеного інсульту.

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, в якому брали участь 120 пацієнтів із м'язовим спазмом після інсульту, при лікуванні толперизоном спостерігалось високо достовірне зменшення спастичності за шкалою Ашворта, що було основним цільовим показником. Відповідно до загальної оцінки ефективності лікаря і дослідників, толперизон перевершував плацебо ($p < 0,001$). Середнє поліпшення за шкалою Ашворта становило 32 % у загальній популяції пацієнтів, яким було призначено лікування (intention-to-treat, ІТТ), і 42 % у підгрупі пацієнтів, які отримували толперизон в дозі 300-450 мг/добу. При оцінці показників функціональних тестів ефективність толперизону також була вище, ніж ефективність плацебо, однак відмінності були статистично незначущими.

У рандомізованому подвійному сліпому порівняльному дослідженні, в яке увійшло 48 пацієнтів з ураженням головного мозку, ефективність толперизону за індексом Бартеля була порівнянна з ефективністю баклофену. У той же час толперизон перевершував баклофен у поліпшенні за Шкалою оцінки моторної функції Рівермід (Rivermead Motor Assessment Scale, RMAS).

Дані про ефективність толперизону при підвищеному м'язовому тонусі у пацієнтів із захворюваннями опорно-рухового апарату, відмінними від м'язового спазму після інсульту, суперечливі. У деяких дослідженнях відзначені позитивні результати за показниками деяких тестів, у той час як в інших дослідженнях переваг толперизону при таких захворюваннях не виявлено.

Профіль безпеки толперизону заснований на даних клінічних досліджень за участю пацієнтів з підвищенням м'язового тонусу різної етіології, а також на даних спонтанних повідомлень про небажані реакції.

Фармакокінетика. Після прийому всередину толперизон добре всмоктується в тонкому кишечнику. Максимальна концентрація препарату в плазмі досягається через 0,5-1,5 години після прийому. У зв'язку зі значно вираженим метаболізмом першого проходження біодоступність толперизону становить приблизно 20 %. Жирна їжа збільшує біодоступність препарату після прийому всередину приблизно на 100 %, а максимальну концентрацію в плазмі – приблизно на 45 % порівняно з прийомом натщесерце. Час досягнення максимальної концентрації при цьому збільшується приблизно на 30 хвилин.

Толперизон інтенсивно метаболізується печінкою і нирками.

Препарат майже повністю виводиться нирками (більше ніж 99 %) у вигляді метаболітів.

Фармакологічна активність метаболітів невідома.

Період напіввиведення толперизону після внутрішньовенного введення становить близько 1,5 години, після прийому всередину – приблизно 2,5 години.

Доклінічні дані з безпеки

На підставі даних доклінічних досліджень по вивченню фармакологічної безпеки, токсичності повторного застосування, генотоксичності, токсичного впливу на репродуктивну функцію, не було відзначено специфічного ризику для людей.

Ефекти в ході доклінічних досліджень спостерігалися тільки при прийомі в дозах, які значно перевищують максимально допустимі дози для людини, що вказує на малу значимість для клінічного застосування.

У щурів і кроликів спостерігались ембріотоксичні зміни при пероральному введенні препарату в дозах 500 мг/кг маси тіла і 250 мг/кг маси тіла відповідно. Однак ці дози багаторазово перевищують рекомендовані терапевтичні дози для людини.

Фармакологічні характеристики.**Основні фізико-хімічні властивості.**

Мідокалм, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 50 мг:

білі або майже білі двоопуклі таблетки, вкриті злегка глянцевою плівковою оболонкою, із гравіруванням «50» з одного боку;

Мідокалм, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 150 мг:

білі або майже білі, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з характерним запахом, з гравіруванням «150» з одного боку.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці, при температурі не вище 30 °С.

Упаковка. 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 50 мг або по 150 мг у блістері, по 3 блістери в картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина/
Gedeon Richter Plc, Hungary.

Місцезнаходження.

Н-1103 Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина/
Н-1103, Budapest, Gyömrői ut. 19-21, Hungary.