

Актуальная информация об эффективности и безопасности препаратов, содержащих толперизон

Компания «Гедеон Рихтер» ОАО сообщает Вам о внесении изменений в инструкцию по применению оригинального препарата толперизона – Мидокалма.

Информация о препарате была обновлена в соответствии с требованиями Министерства Здравоохранения Республики Беларусь, Европейского агентства по лекарственным средствам на основании всех доступных современных научных данных и опыта применения толперизона в клинической практике.

Инструкция также дополнена новыми данными о возможных реакциях гиперчувствительности, включая описание наблюдаемых симптомов аллергии, факторов риска для развития таких реакций и важности распознавания первых признаков/симптомов аллергических реакций, при которых требуется немедленно прекратить назначение препарата.

Инструкция по применению лекарственного препарата «Мидокалм»

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Мидокалм® 50 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Мидокалм® 150 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

МНН: Толперизон

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Мидокалм 50 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Каждая таблетка содержит 50 мг толперизона гидрохлорида.

Мидокалм 150 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Каждая таблетка содержит 150 мг толперизона гидрохлорида.

Перечень вспомогательных веществ – см. раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Мидокалм 50 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой: белые или почти белые, круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной обо-

лочкой, с характерным запахом, с гравировкой “50” на одной стороне.

Мидокалм 150 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой: белые или почти белые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с характерным запахом, с гравировкой “150” на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

4.1 Терапевтические показания

- Неотложное или длительное лечение патологически повышенного тонуса скелетных мышц при органических неврологических заболеваниях (повреждение пирамидных путей, рассеянный склероз, цереброваскулярные нарушения, миелопатии, энцефаломиелит и т. д.).

- Лечение мышечного гипертонуса и мышечных спазмов, сопровождающих заболевания опорно-двигательного аппарата (например, спондилёз, спондилоартрит, цервикальные и люмбальные синдромы, артрозы крупных суставов).

- Восстановительное лечение после оперативных вмешательств в ортопедии и травматологии.

- Лечение облитерирующих заболеваний сосудов, а также синдромов, возникающих вследствие нарушения иннервации сосудов (например,

акроцианоз, интермиттирующая ангионевротическая дисбазия).

- Специфическими показаниями в педиатрической практике являются болезнь Литтла и другие энцефалопатии, сопровождающиеся мышечной дистонией.

4.2 Способ употребления и дозы

Взрослые:

Средняя суточная доза в зависимости от индивидуальной потребности и переносимости препарата пациентом составляет 150–450 мг, разделенная на 3 приема.

Дети:

Младше 6 лет: ежедневно 5 мг/кг массы тела, в три приема.

В возрасте от 6 до 14 лет: ежедневно 2–4 мг/кг массы тела, в три приема.

Учитывая невысокие суточные дозы, при лечении детей рекомендуется применять таблетки Мидокалм 50 мг, покрытые пленочной оболочкой.

Пациенты с нарушением функции почек:

Данные о применении у пациентов с нарушением функции почек ограничены. Наблюдалась более высокая частота развития побочных реакций в данной группе пациентов. Пациентам с умеренным нарушением функции почек необходимо титровать дозу и тщательно их наблюдать. Не рекомендуют применение толперизона у пациентов с тяжелым нарушением функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени:

Данные о применении у пациентов с нарушением функции печени ограничены. Наблюдалась более высокая частота развития побочных реакций в данной группе пациентов. Пациентам с умеренным нарушением функции печени необходимо титровать дозу и тщательно их наблюдать. Не рекомендуют применение толперизона у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

Применение у детей:

Данные по безопасности и эффективности применения толперизона у детей ограничены.

Препарат следует принимать после еды, запивая стаканом воды.

Не рекомендуется принимать препарат натощак, так как недостаточное количество пищи может снижать биодоступность толперизона.

4.3 Противопоказания

- Реакции гиперчувствительности к толперизону или другим аналогичным химическим веществам

(эперизон), а также к вспомогательным компонентам.

- Миастения.

- Лактация.

4.4 Особые предупреждения и меры предосторожности при применении

Этот лекарственный препарат содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбцией, не следует принимать данный препарат.

Реакции гиперчувствительности:

В пострегистрационный период наиболее часто сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности. Аллергические реакции варьировали от легких кожных реакций до тяжелых системных реакций, включая анафилактический шок. Симптомы аллергической реакции: покраснение, сыпь, крапивница, зуд, ангионевротический отек (отек Квинке), тахикардия, гипотензия и одышка. Пациенты женского пола с реакциями гиперчувствительности к другим препаратам или с аллергическими реакциями в анамнезе подвержены более высокому риску.

В случае известной гиперчувствительности к лидокаину следует соблюдать повышенную осторожность во время применения толперизона из-за возможных перекрестных реакций.

Пациентам следует рекомендовать быть внимательными в отношении любых симптомов повышенной чувствительности. Если симптомы развились, следует немедленно прекратить прием толперизона и немедленно обратиться к врачу. Не следует повторно назначать толперизон после эпизода гиперчувствительности к толперизону.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

и другие формы взаимодействия

Исследования фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств с маркерным субстратом CYP2D6 декстрометорфаном показали, что одновременное применение толперизона может повысить уровень содержания в крови лекарственных средств, которые метаболизируются преимущественно CYP2D6 (тиоридазин, толтеродин, венлафаксин, атомоксетин, дезипрамин, декстрометорфан, метопролол, небивалол, перфеназин).

Лабораторные эксперименты на микросомах пече-

ни человека и человеческих гепатоцитах не вызвали значительного ингибирования или индукции других изоферментов CYP (CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4).

Не предполагают повышение воздействия толперизона при одновременном применении субстратов CYP2D6 и/или других препаратов в связи с разнообразием метаболических путей толперизона.

Биодоступность толперизона понижается, если принимать его натощак.

Хотя толперизон является препаратом центрального действия, седативный эффект его очень низкий. В случае одновременного назначения с другими миорелаксантами центрального действия дозу толперизона следует снижать.

Толперизон усиливает действие нифлумовой кислоты, поэтому при одновременном применении следует рассматривать снижение дозы нифлумовой кислоты или других НПВС.

4.6 Беременность и кормление грудью

Беременность:

В экспериментальных исследованиях на животных не выявлено тератогенного действия толперизона. По причине отсутствия значимых клинических данных Мидокалм не следует применять при беременности (особенно в первом триместре) за исключением случаев, когда ожидаемая польза определенно оправдывает потенциальный риск для плода.

Кормление грудью:

Поскольку данных о выделении толперизона с грудным молоком нет, то применение мидокалма противопоказано при кормлении грудью.

4.7 Влияние на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами

Мидокалм не влияет на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами. Пациенты, у которых наблюдались головокружение, сонливость, нарушение внимания, судороги, нарушение зрения или мышечная слабость во время приема препарата, должны обратиться к врачу!

4.8 Побочные реакции

Профиль безопасности содержащих толперизон лекарственных средств подтверждается данными о применении более 12 000 пациентов. Согласно этим данным, наиболее часто описаны нарушения со стороны кожи и подкожных тканей,

общие, неврологические и желудочно-кишечные расстройства.

В пострегистрационном периоде количество полученных сообщений о развитии реакций гиперчувствительности, связанных с применением толперизона, составляло около 50–60% от числа всех полученных сообщений. В большинстве случаев это были несерьезные побочные реакции. Об угрожающих жизни аллергических реакциях сообщалось очень редко.

Частота побочных реакций определяется согласно следующим категориям:

Нечастые ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

Редкие ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Очень редкие ($< 1/10\ 000$), неизвестные (не могут быть оценены на основании доступных данных).

В представленной ниже таблице показаны побочные реакции, закодированные в соответствии с базой данных класса системы органов (КСО) по MedDRA, и приведена их частота.

4.9 Передозировка

Данные о передозировке Мидокалма немногочисленны.

Мидокалм обладает широким терапевтическим интервалом.

В доклинических исследованиях острой токсичности высокие дозы вызывали атаксию, тонико-клонические судороги, диспноэ и дыхательный паралич.

Мидокалм не имеет специфического антидота. В случае передозировки рекомендуется симптоматическое и поддерживающее лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

5.1 Фармакодинамические особенности

Фармакотерапевтическая группа: миорелаксант центрального действия.

Код АТХ: M03B X04

Толперизон является миорелаксантом центрального действия. Механизм действия толперизона полностью не выяснен.

Он обладает высокой аффинностью к нервной ткани, достигая наибольших концентраций в стволе головного мозга, спинном мозге и периферической нервной системе.

Основной эффект толперизона связан с торможением спинальных рефлекторных дуг. Вероятно, этот эффект, совместно с устранением облегчения проведения возбуждения по нисходя-

щим путям, обеспечивает терапевтическое воздействие толперизона.

Химическая структура толперизона схожа со структурой лидокаина. Как и лидокаин, он обладает мембраностабилизирующим действием и снижает электрическую возбудимость двигательных нейронов и первичных афферентных волокон. Толперизон дозозависимо тормозит активность потенциал-зависимых натриевых каналов. Соответственно, снижается амплитуда и частота потенциала действия.

Был доказан угнетающий эффект на потенциал-зависимые кальциевые каналы. Предполагается, что в дополнение к его мембраностабилизирующему действию толперизон может также тормозить выброс медиатора.

Кроме того, толперизон обладает некоторыми слабыми свойствами альфа-адренергических антагонистов и антимиокардиновым действием.

5.2 Фармакокинетические особенности

После приема внутрь толперизон хорошо всасывается в тонком кишечнике. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0,5-1 час после приема. По причине выраженного пресистемного метаболизма биодоступность составляет около 20%. Пища с высоким содержанием жиров увеличивает биодоступность перорально назначаемого толперизона примерно до 100% и увеличивает пиковую плазменную концентрацию примерно на 45% по сравнению с

приемом препарата натощак, задерживая время достижения пиковой концентрации примерно на 30 минут.

Толперизон интенсивно метаболизируется в печени и почках.

Соединение практически полностью (более 99%) выводится почками в форме метаболитов.

Фармакологическая активность метаболитов неизвестна.

Период полувыведения после внутривенного введения составляет около 1,5 ч, после применения внутрь – около 2,5 ч.

5.3 Доклинические данные по безопасности

На основании данных доклинических исследований по изучению фармакологической безопасности, токсичности повторного применения, генотоксичности, токсического воздействия на репродуктивную функцию, не было отмечено специфического риска для людей.

Эффекты в доклинических исследованиях наблюдались только при воздействии в дозах, значительно превышающих максимально допустимые дозы для человека, что указывает на малую значимость для клинического применения.

У крыс и кроликов наблюдали эмбриотоксические изменения при пероральном введении препарата в дозах 500 мг/кг массы тела и 250 мг/кг массы тела, соответственно. Однако эти дозы многократно превышают рекомендованные терапевтические дозы для человека.

Таблица. Побочные реакции, закодированные в соответствии с базой данных класса системы органов (КСО) по MedDRA, и их частота

КСО по MedDRA	Нечастые (>1/1 000 до <1/100)	Редкие (>1/10 000 до <1/1 000)	Очень редкие (<1/10 000)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Анемия Лимфаденопатия
Нарушения со стороны иммунной системы		Реакция гиперчувствительности* Анафилактическая реакция	Анафилактический шок
Нарушения питания и обмена веществ	Анорексия		Полидипсия
Психические нарушения	Бессонница, нарушение сна	Снижение активности, депрессия	

Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль Головокружение Сонливость	Нарушение внимания, тремор, судороги, пониженная чувствительность, парестезия, патологическое оцепенение	Спутанность сознания
Нарушения со стороны органа зрения		Затуманивание зрения	
Нарушения со стороны органов слуха и равновесия		Шум в ушах Головокружение	
Кардиологические нарушения		Стенокардия, тахикардия, ощущение сердцебиения	Брадикардия
Нарушения со стороны сосудистой системы	Артериальная гипотензия	Патологический румянец	
Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения		Диспноэ Носовое кровотечение Тахипноэ	
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Дискомфорт в животе, диарея, сухость во рту, диспепсия, тошнота	Боль в эпигастрии, запор, метеоризм, рвота	
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы		Легкие нарушения со стороны печени	
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		Аллергический дерматит, усиленная потливость, зуд, крапивница, высыпания	
Нарушения со стороны мочевыделительной системы		Энурез, протеинурия	
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Мышечная слабость, миалгия, боль в конечностях	Дискомфорт в конечностях	Остеопения
Системные нарушения и осложнения в месте введения	Астения, недомогание, утомляемость	Ощущение опьянения, ощущение жара, раздражительность, жажда	Дискомфорт в грудной клетке

Отклонения от нормы, выявленные в лабораторных исследованиях		Снижение артериального давления, повышение концентрации билирубина крови, изменение активности печеночных ферментов, снижение числа тромбоцитов, повышение числа лейкоцитов	Повышение содержания креатинина крови
--	--	---	---------------------------------------

* Постмаркетинговый опыт применения содержит сообщения о следующих реакциях (неизвестной частоты): ангионевротический отёк (включая отек лица, опухшие губы).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Мидокалм 50 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Ядро таблетки:

Кислоты лимонной моногидрат, кремния диоксид коллоидный безводный, кислота стеариновая, тальк, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат (48,500 мг)

Оболочка таблетки:

Кремния диоксид коллоидный безводный, титана диоксид (Е 171), лак-тозы моногидрат (0,392 мг), макрогол 6000, гипромеллоза.

Мидокалм 150 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Ядро таблетки:

Кислоты лимонной моногидрат, кремния диоксид коллоидный безводный, кислота стеариновая, тальк, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат (145,50 мг)

Оболочка таблетки:

Кремния диоксид коллоидный безводный, титана

диоксид (Е 171), лактозы моногидрат (0,785 мг), макрогол 6000, гипромеллоза.

6.2 **Несовместимость** – Не применимо.

6.3 **Срок годности** – 3 года.

6.4 **Условия хранения**

Хранить при температуре от + 15 °С до + 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Не использовать препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.5 **Условия отпуска из аптек** – по рецепту

6.6 **Упаковка**

10 таблеток в блистере из ПВХ/Al фольги.

3 блистера с приложенной инструкцией по применению в картонной коробке.

Производитель и ответственный за выпуск в оборот

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Демреи, 19–21, Венгрия.

Рег. уд. МЗ РБ №3619/98/03/08/13 от 30.05.2013г.

Компания «Гедеон Рихтер» ОАО заинтересована в актуальной и достоверной информации об эффективности и безопасности толперизона и намеревается в дальнейшем проводить сбор сведений об эффективности/безопасности содержащих толперизон препаратов и осуществлять анализ побочных реакций. **Пожалуйста, сообщайте обо всех подозреваемых неблагоприятных реакциях на лекарственные средства, содержащие толперизон, в местные компетентные органы или представителям компании.**

Контактная информация:

Представительство «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь.

Адрес: 220004, г. Минск, пр. Победителей 5, офис 505.

Телефон: (017) 211-25-21, (017) 306-04-87. Email: belgedeon@open.by