

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МІДОКАЛМ

(MYDOCALM)

Склад:

діючі речовини: толперизону гідрохлорид, лідокаїну гідрохлорид;

1 мл розчину містить 100 мг толперизону гідрохлориду і 2,5 мг лідокаїну гідрохлориду;

допоміжні речовини: метилпарагідроксibenзоат (E 218), діетиленгліколю моноетиловий ефір, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвний або трохи зеленкуватого кольору прозорий розчин, що практично не містить часточок.

Фармакотерапевтична група. Міорелаксанти з центральним механізмом дії.

Код АТХ M03B X04.

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 потенціалзалежних 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 вищою, ніж ефективність плацебо, однак відмінності були статистично незначущими.

У рандомізованому подвійному сліпому порівняльному дослідженні за участю 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 відзначено позитивні результати за показниками деяких тестів, тоді 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 тонузу різної етіології, а також на даних спонтанних повідомлень про небажані реакції.

Фармакокінетика.

Піддається інтенсивному метаболізму у печінці і нирках. Виводиться нирками, більше 99 % - у вигляді метаболітів. Фармакологічна активність метаболітів невідома. При внутрішньовенному введенні період напіввиведення становить приблизно 1,5 год.

Доклінічні дані з безпеки

На підставі даних доклінічних досліджень 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 кролів 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.

Клінічні характеристики.

Показання.

М'язова спастичність, включаючи постінсультну спастичність, у випадках, коли ін'єкційна форма є методом вибору.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючих речовин або подібного до толперизону за хімічним складом еперизону, а також до будь-якої з допоміжних речовин та до інших амідних місцевоанестезуючих засобів.

Міастенія гравіс.

Період годування груддю.

Дитячий вік.

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 тіоридазину, толтеродину, венлафаксину, атомoksetину, дезипраміну, декстрометорфану, метопрололу, небівололу, перфеназину.

У ході досліджень *in vitro* в мікосомах 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.

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, як і інших НПЗП, доцільно зменшити.

Особливості застосування.

Ін'єкційну форму препарату не призначати дітям.

Реакції гіперчутливості

При постмаркетинговому спостереженні при застосуванні толперизону найбільш часто повідомлялося про 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, артеріальна 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 пам'ятати про можливі 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 лідокаїн, тому у разі відомої гіперчутливості до лідокаїну, а також до інших амідних місцевоанестезуючих засобів Мідокалм для ін'єкцій не слід застосовувати у зв'язку з можливістю розвитку перехресних алергічних реакцій.

Допоміжні речовини

Мідокалм розчин для ін'єкцій містить метилпарагідроксибензоат (Е 218). Це може спричинити алергічні реакції (можливо, уповільнені), а в окремих випадках - бронхоспазм.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

Зважаючи на відсутність значущих клінічних даних щодо застосування цього препарату, Мідокалм не слід застосовувати під час вагітності.

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або 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.

Спосіб застосування та дози.

Тільки для внутрішньом'язового введення.

Застосовувати тільки дорослим. Препарат вводити внутрішньом'язово по 100 мг двічі на день.

Ін'єкційний розчин не можна застосовувати дітям.

Тривалість лікування визначає лікар залежно від характеру перебігу захворювання та ефективності лікування.

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.

Діти.

Розчин для ін'єкцій Мідокалм не застосовувати дітям.

Передозування.

Дані щодо передозування толперизону є недостатніми.

Симптоми при передозуванні в основному можуть включати сонливість, прояви з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, біль в епігастрії), тахікардія, артеріальна гіпертензія, брадиканія та вертиго. У важких випадках були повідомлення про судоми та кому.

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

Побічні реакції.

Побічні реакції наведені за класами систем органів відповідно до Медичного словника регу-

ляторної діяльності MedDRA з використанням визначень частоти MedDRA: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$), невідомої частоти (не можна визначити за наявними даними).

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 являють собою загрозу для життя, виникали в поодиноких випадках.

Класи системи органів	Часті ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Нечасті ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Поодинокі ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Рідкісні ($< 1/10000$)
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 (запаморочення)	
Порушення з боку серця			Стенокардія Тахікардія Прискорене серцебиття Зниження артеріального тиску	Брадикардія
Порушення з боку судинної системи		Гіпотензія	Гіперемія шкіри	
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння			Утруднення дихання Носова кровотеча Задишка	

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту		Відчуття дискомфорту в животі Діарея Сухість слизової оболонки порожнини рота Диспепсія Нудота	Болі в епігастрії Запор Метеоризм Блювання	
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 та ускладнення у місці введення	Почервоніння і потепління у місці введення	Астенія Дискомфорт Підвищена стомлюваність	Відчуття сп'яніння Відчуття жару Дратівливість Спрага	Відчуття дискомфорту в грудях
Лабораторні показники			Зниження артеріального тиску Підвищення концентрації білірубину в крові Зміна активності печінкових ферментів Зниження кількості тромбоцитів Лейкоцитоз	Підвищення концентрації креатиніну в крові

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі 8-15 °С в оригінальній упаковці для захисту від впливу світла.

Препарат зберігати у недоступному для дітей місці!

Несумісність.

Дані щодо дослідження сумісності відсутні, тому препарат Мідокалм не слід змішувати з іншими лікарськими засобами в одному шприці. Вводити окремо від інших препаратів.

Упаковка.

По 1 мл в ампулі з коричневого скла, по 5 ампул у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ВАТ «Гедеон Ріхтер».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина,