ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТолкІмадо

(Tolkimado)

Склад:

діюча речовина: толперизону гідрохлорид;

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

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

плівкове покриття: Opadry® white 03F180011 (гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою від білого до майже білого кольору, з гравіруванням «Т150» з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Міорелаксанти з центральним механізмом дії. Код АТХ М03В Х04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Толперизон є міорелаксантом центральної дії. Механізм його дії ще повністю не з’ясований.

Толперизон 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. Імовірно, цей ефект спільно з інгібуючою дією на спадні провідні шляхи зумовлює 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 слабко виражені властивості альфа-адренергічних антагоністів і чинить антимускаринову дію.

Клінічна ефективність і безпека.

Доведено ефективність толперизону у 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 спостерігалося 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, ITT), і 42 % у підгрупі пацієнтів, які отримували толперизон у 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 з 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 з участю пацієнтів з підвищенням м'язового тонусу різної етіології, а також на даних спонтанних повідомлень про побічні реакції.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

При пероральному застосуванні толперизон добре всмоктується в тонкому кишечнику. Максимальна концентрація у плазмі крові 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 після прийому всередину приблизно на 100 %, а максимальну концентрацію у плазмі крові – приблизно на 45 % порівняно з прийомом натще. Час досягнення максимальної концентрації при цьому збільшується приблизно на 30 хвилин.

Метаболізм.

Толперизон інтенсивно метаболізується печінкою і нирками. Майже повністю виводиться нирками (більше 99 %) у вигляді метаболітів. Фармакологічна активність метаболітів невідома.

Виведення.

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 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 значущість для клінічного застосування.

У щурів і кролів спостерігались ембріотоксичні зміни при пероральному введенні толперазону 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.

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

Протипоказання.

· Підвищена чутливість до толперизону, подібного до нього за хімічним складом еперизону та/або до інших допоміжних речовин лікарського засобу.

· Міастенія гравіс.

· Період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакокінетичні дослідження лікарських взаємодій з декстрометорфаном, субстратом CYP2D6, продемонстрували, що одночасне застосування толперизону підвищує концентрації у плазмі крові засобів, які переважно метаболізуються цитохромом CYP2D6, зокрема концентрації тіоридазину, толтеродину, венлафаксину, атомоксетину, 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 застосуванні з іншими субстратами CYP2D6 та/або іншими засобами експозиція толперизону зростати не буде, що зумовлено різноманітністю шляхів метаболізму толперизону.

При прийомі толперизону натще його біодоступність знижується, тому при застосуванні лікарського засобу рекомендується враховувати зв’язок з прийомом їжі.

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

Толперизон потенціює ефекти ніфлумінової кислоти, тому при їх одночасному застосуванні дозу ніфлумінової кислоти, як і інших НПЗЗ, слід зменшити.

Особливості застосування.

Ризик реакцій гіперчутливості.

У постмаркетинговий період при застосуванні толперизону найчастіше 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.

Під час застосування лікарського засобу слід 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.

У разі розвитку епізоду гіперчутливості до толперизону повторно застосовувати лікарський засіб не можна.

Застереження щодо допоміжних речовин.

Лікарський засіб містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкими спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або глюкозо-галактозним синдромом мальабсорбції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

Зважаючи на відсутність значущих клінічних даних, лікарський засіб не слід застосовувати у період вагітності.

Оскільки невідомо, чи проникає толперизон у грудне молоко, застосування лікарського засобу 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 лікарський засіб при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб призначений для перорального застосування.

Таблетки слід приймати після їди, запиваючи 1 склянкою води. Недостатнє вживання їжі може зменшити біодоступність толперизону.

Дорослі.

Лікарський засіб слід застосовувати залежно від індивідуальної потреби і переносимості у дозі 150–450 мг (за 3 прийоми) на добу.

Пацієнти з порушеннями функцій нирок.

Досвід застосування толперазону пацієнтам з ураженням нирок обмежений, у таких хворих відзначалася більш висока частота побічних реакцій. 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 застосовувати лікарський засіб не рекомендується.

Пацієнти з порушеннями функцій печінки.

Досвід застосування толперазону пацієнтам з ураженням печінки обмежений, у таких хворих відзначалася більш висока частота побічних реакцій. 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 застосовувати лікарський засіб не рекомендується.

Діти.

Безпека та ефективність застосування толперизону дітям не вивчені.

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, брадикінезія та вертиго. У тяжких випадках були повідомлення про судоми,

пригнічення дихання, апное та кому.

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

Побічні реакції.

Під час застосування толперазону найчастіше 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 у поодиноких випадках.

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

З боку системи крові та лімфатичної системи:

дуже рідко – анемія, лімфаденопатія.

З боку імунної системи:

рідко – реакція гіперчутливості, анафілактична реакція; дуже рідко – анафілактичний шок.

З боку харчування та обміну речовин:

нечасто – анорексія; дуже рідко – полідипсія.

З боку психіки:

нечасто – безсоння, порушення сну; рідко – зниження активності, депресія; дуже рідко – сплутаність свідомості.

З боку нервової системи:

нечасто – головний біль, запаморочення, сонливість; рідко – порушення уваги, тремор, судоми, гіпестезія, парестезія, летаргія (підвищена сонливість).

З боку органів зору:

рідко – порушення зору.

З боку органів слуху та рівноваги:

рідко – шум у вухах, вертиго.

З боку серця:

рідко – стенокардія, тахікардія, прискорене серцебиття, зниження артеріального тиску; дуже рідко – брадикардія.

З боку судинної системи:

нечасто – гіпотонія; рідко – гіперемія шкіри.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння:

рідко – утруднення дихання, носова кровотеча, прискорене дихання.

З боку травного тракту:

нечасто – відчуття дискомфорту в животі, діарея, сухість слизової оболонки порожнини рота, диспепсія, нудота; рідко – біль в епігастрії, запор, метеоризм, блювання.

З боку гепатобіліарної системи:

рідко – пошкодження печінки легкого ступеня.

З боку шкіри та підшкірних тканин:

рідко – алергічний дерматит, гіпергідроз, свербіж, кропив'янка, висипання.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини:

нечасто – м'язова слабкість, міалгія, біль у кінцівках; рідко – відчуття дискомфорту в кінцівках; дуже рідко – остеопенія.

З боку нирок і сечовивідних шляхів:

рідко – енурез, протеїнурія.

З боку організмі в цілому та ускладнення у місці введення:

нечасто – астенія, дискомфорт, підвищена стомлюваність; рідко – відчуття сп'яніння, відчуття жару, дратівливість, спрага; дуже рідко – відчуття дискомфорту в грудях.

З боку лабораторних показників:

рідко – зниження артеріального тиску, підвищення концентрації білірубіну у плазмі крові, зміна активності печінкових ферментів, зниження кількості тромбоцитів, лейкоцитоз; дуже рідко – підвищення концентрації креатиніну у плазмі крові.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції, що виникли після реєстрації лікарського засобу, дуже важливі. Це дає змогу постійно спостерігати за співвідношенням користі/ризику при застосуванні лікарського засобу. Працівники системи охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш./

WORLD MEDICINE ILAC SAN. VE TIC. A.S.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

15 Теммуз Махаллеші Джамі Йолу Джаддесі №50 Гюнешлі Багджилар/Стамбул, Туреччина/

15 Temmuz Mahallesi Cami Yolu Caddesi No:50 Gunesli Bagcilar/Istanbul, Turkey.

Заявник.

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна/

WORLD MEDICINE, LLC, Ukraine.