

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТОККАТА®

(ТОССАТА)

Склад:

діюча речовина: толперизону гідрохлорид;

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

допоміжні речовини:

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

оболонка: опадру 03F180011 білий (гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою білого або майже білого кольору, з характерним запахом.

Фармакотерапевтична група. Міорелаксанти з центральним механізмом дії.

Код АТХ М03В Х04.

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 низхідні 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 додатково 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 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, ITT), і 42 % – у підгрупі пацієнтів, які отримували толперизон у дозі 300–450 мг на 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 із підвищенням м'язового тону різної етіології, а також на даних спонтанних повідомлень про побічні реакції.

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо толперизон добре всмоктується в тонкому кишечнику. Максимальна концентрація препарату в 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 препарату після прийому внутрішньо приблизно на 100 %, а максимальну концентрацію в плазмі крові - приблизно на

45 % порівняно з прийомом натще. 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 приблизно 1,5 години, після прийому внутрішньо - 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 зафіксовано специфічного ризику для людей.

Ефекти у процесі 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.

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

Протипоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакокінетичні дослідження лікарських взаємодій із декстрометорфаном, субстратом CYP2D6, продемонстрували, що одночасне застосування толперизону підвищує концентрацію в плазмі крові препаратів, які переважно метаболізуються цитохромом CYP2D6, зокрема концентрацію 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 прийомі з іншими субстратами CYP2D6 та/або іншими препаратами експозиція толперизону зростати не буде, що обумовлено різноманітністю шляхів метаболізму толперизону.

При прийомі толперизону натще його біодоступність знижується, тому при призначенні препарату рекомендується враховувати зв'язок із вживанням 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, як і інших НПЗП, доцільно зменшити.

Особливості застосування.

Реакції 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, висипання, кропив'янка, свербіж, ангіоневротичний набряк, тахікардія, артеріальна гіпотензія або задишка.

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

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. Пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, повна лактазна недостатність або порушення всмоктування глюкози-галактози не слід застосовувати цей препарат.

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, Толперизон не слід застосовувати у період вагітності.

Оскільки невідомо, чи проникає толперизон у грудне молоко, застосування препарату Токката® в 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.

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

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

Пацієнти із порушеннями функції нирок

Досвід застосування препарату пацієнтам з ураженням нирок обмежений, у таких хворих відзначалася вища 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 призначати толперизон не рекомендується.

Пацієнти із порушеннями функції печінки

Досвід застосування препарату 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 призначати толперизон не рекомендується.

Діти.

Безпека та ефективність застосування толперизону дітям не вивчені.

Передозування.

Дані щодо передозування толперизону недостатні.

Симптоми при передозуванні можуть включати сонливість, прояви з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, біль в епігастрії), тахікардію, артеріальну гіпертензію, брадикінезію та вертиго. У тяжких випадках були повідомлення про судоми, пригнічення дихання, апное та

кому.

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

Побічні реакції.

Профіль безпеки таблеток, що містять толперизон, заснований на даних щодо більш ніж 12000 пацієнтів. У відповідності з цими даними 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 із 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 наведено за класами систем органів відповідно до Медичного словника регуляторної діяльності MedDRA з використанням визначень частоти MedDRA: нечасті ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома (не можна оцінити за наявними даними).

Класи систем органів	Нечасті ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Поодинокі ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Рідкісні ($< 1/10000$)
З боку системи крові та лімфатичної системи			Анемія Лімфаденопатія
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
З боку нервової системи	Головний біль Запаморочення Сонливість	Порушення уваги Тремор Судоми Гіпестезія Парестезія Летаргія (підвищена сонливість)	
З боку органів зору		Порушення зору	
З боку органів слуху та рівноваги		Шум у вухах Вертиго	
З боку серця		Стенокардія Тахікардія Прискорене серцебиття Зниження артеріального тиску	Брадикардія
З боку судинної системи	Гіпотонія	Гіперемія шкіри	

З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння		Утруднення дихання Носова кровотеча Прискорене дихання	
З боку шлунково-кишкового тракту	Відчуття дискомфорту в животі Діарея Сухість слизової оболонки порожнини рота Диспепсія Нудота	Біль в епігастрії Запор Метеоризм Блювання	
З боку печінки та жовчовивідних шляхів		Пошкодження печінки легкого ступеня	
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Алергічний дерматит Гіпергідроз Свербіж Кропив'янка Висипання	
З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	М'язова слабкість Міалгія Біль у кінцівках	Відчуття дискомфорту в кінцівках	Остеопенія
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 білірубину в крові Зміна активності печінкових ферментів Зниження кількості тромбоцитів Лейкоцитоз	Підвищення концентрації креатиніну в крові

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

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. 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на

упаковці.

Умови зберігання.

Препарат не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 3 блістери в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.