ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТОЛПЕРІЛ-ЗДОРОВ'Я

(TOLPERIL-ZDOROVYE)

Склад:

діючі речовини: tolperisone, lidocaine;

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

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

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний або злегка забарвлений розчин.

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 має високу афінність 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 разом з інгібуючою дією на спадні провідні шляхи обумовлює терапевтичну користь толперизону.

Хімічна структура толперизону схожа зі структурою лідокаїну. Як і лідокаїн, він чинить мембраностабілізувальну 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 мембраностабілізувальної 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 в лікуванні м’язового спазму після перенесеного інсульту.

За даними наукової літератури, 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, ATT), 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 ґрунтується на даних клінічних досліджень за участю пацієнтів з підвищенням м’язового тонусу 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 ($T_{½}$) становить приблизно 1,5 години.

Доклінічні дані з безпеки.

За даними доклінічних досліджень фармакологічної безпеки, токсичності повторного застосування, генотоксичності, токсичного впливу на репродуктивну функцію, не було виявлено специфічного ризику для людей.

Ефекти в ході доклінічних досліджень спостерігалися тільки при прийомі в дозах, які значно перевищують максимально допустимі дози для людини, що не має великого значення 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 у плазмі крові препаратів, які переважно метаболізуються цитохромом CYP2D6, зокрема тіоридазину, толтеродину, венлафаксину, атомоксетину, дезипраміну, декстрометорфану, метопрололу, небівололу, перфеназину.

У ході досліджень *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 і/або іншими препаратами експозиція толперизону зростати не буде, що зумовлено різноманітністю шляхів метаболізму толперизону.

Хоча толперизон є препаратом центральної дії, імовірність 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 застосуванні з толперизоном дозу ніфлумінової кислоти, як і інших нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), доцільно зменшити.

Особливості застосування.

Ін’єкційну форму препарату не призначати дітям.

Реакції гіперчутливості. Під час постмаркетингового спостереження 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 застосуванні толперизону більш високий.

Необхідно рекомендувати пацієнтам пам’ятати про можливість 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.

Лікарський засіб містить лідокаїн, тому у разі відомої гіперчутливості до лідокаїну, а також до інших амідних місцевоанестезуючих засобів його не слід застосовувати у зв’язку з можливістю розвитку перехресних алергічних реакцій.

Лікарський засіб містить метилпарабен (Е 218), який 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 відповідних клінічних даних, лікарський засіб не слід застосовувати під час 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 роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Тільки для парентерального введення.

Застосовувати тільки дорослим. Лікарський засіб вводити внутрішньом’язово по 100 мг

толперизону двічі на день або у вигляді повільної внутрішньовенної ін’єкції по 100 мг толперизону 1 раз на день.

Ін’єкційний розчин не можна застосовувати дітям.

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

Пацієнти з порушенням 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 порушенням 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.

Лікарський засіб не застосовувати дітям.

Передозування.

Дані щодо передозування є недостатніми.

Симптоми при передозуванні в основному можуть включати сонливість, прояви з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, біль в епігастрії), тахікардію, артеріальну гіпертензію, брадикінезію та вертиго. У тяжких випадках спостерігалися судоми та кома.

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

Побічні реакції.

Побічні реакції наведені за системами органів та за частотою відповідно до Медичного словника регуляторної діяльності MedDRA: дуже часті (≥ 1/10), часті (≥ 1/100, < 1/10), нечасті (≥ 1/1000, < 1/100), поодинокі (≥ 1/10000, < 1/1000), рідкісні (< 1/10000), частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

За даними постмаркетингового спостереження, приблизно 50–60 % випадків побічних реакцій, асоційованих із застосуванням толперизону, становлять реакції гіперчутливості. Більшість цих

реакцій були несерйозними і проходили самостійно. Реакції гіперчутливості, що були небезпечні для життя, виникали у поодиноких випадках.

Системи органів	**Часті**	**Нечасті**	**Поодинокі**	**Рідкісні**
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 у 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 у грудях
Лабораторні показники			Зниження артеріального тиску Підвищення концентрації білірубіну в крові Зміна активності печінкових ферментів Зниження кількості тромбоцитів Лейкоцитоз	Підвищення концентрації креатиніну в крові

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 2 °С до 8 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність. Дані відсутні, тому лікарський засіб не слід змішувати з іншими препаратами в одному шприці. Вводити окремо від інших препаратів.

Упаковка.

По 1 мл в ампулах № 5 у коробці; № 5 (5×1) у блістері у коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров’я».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.