

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мидокалм 150 mg филмирани таблетки
Mydocalm 150 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение	
Към Ръв. №	9900289
Разрешение №	BG/HM/Hp-50693
Освободение №	10-06-2020

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg толперизон хидрохлорид (*tolperisone hydrochloride*).

Помощни вещества с известно действие: Всяка филмирана таблетка съдържа 146,285 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бели или почти бели, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки, със слаб специфичен мирис, с диаметър около 11 mm и с щампован надпис "150" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на спастичност след мозъчен инсулт при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчаната доза е 150-450 mg (1-3 таблетки) дневно, разделена на три приема, в съответствие с индивидуалните изисквания и поносимостта на пациента. Тази дозировка може също така да бъде приложена за продължително лечение (няколко месеца или години), без намаляване на дозата.

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не е необходимо намаляване или корекция на дозата, тъй като имат добра поносимост към дозите, препоръчвани за възрастни.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на толперизон при деца не са установени.

Бъбречно увреждане

Опитът при пациенти с бъбречно увреждане е ограничен, като в тази група е наблюдавана повишена честота на възникване на нежелани лекарствени реакции. Поради това се



препоръчва при пациенти с умерено тежко бъбречно нарушение индивидуално титриране и стриктно наблюдение на състоянието на пациента и на бъбречната функция. Употребата на толперизон не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Опитът при пациенти с чернодробно увреждане е ограничен, като в тази група е наблюдавана повишена честота на възникване на нежелани лекарствени реакции. Поради това се препоръчва при пациенти с умерено тежко чернодробно нарушение индивидуално титриране и стриктно наблюдение на състоянието на пациента и на чернодробната функция. Употребата на толперизон не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Това лекарство трябва да се приема след хранене, с чаша вода.

При недостатъчен прием на храна бионаличността на толперизон може да се намали.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество толперизон или към химически подобното вещество еперизон, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Миастения гравис;
- Мидокалм филмирани таблетки не трябва да се прилага по време на кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност

По време на постмаркетинговия период по отношение на толперизон най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са реакциите на свръхчувствителност. Реакциите на свръхчувствителност варират от леки кожни реакции до тежки системни реакции, в т.ч. анафилактичен шок. Симптомите могат да включват еритем, обрив, уртикария, пруритус, ангиодем, тахикардия, хипотония или диспнея.

Възможно е на по-висок риск да са изложени пациентите от женски пол, такива със свръхчувствителност към други лекарства или с анамнеза за алергични реакции.

В случай на известна свръхчувствителност към лидокаин е необходимо приложението на толперизон да се извършва с повишено внимание поради възможни кръстосани реакции.

Пациентите трябва да бъдат съветвани внимателно да наблюдават за каквито и да е симптоми, свързани със свръхчувствителност, както и да преустановят употребата на толперизон и да потърсят незабавно лекарска помощ, ако възникнат такива симптоми.

Приложението на толперизон не трябва да се подновява след епизод на свръхчувствителност към толперизон.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания на фармакокинетични лекарствени взаимодействия, проведени със субстрата на CYP2D6, декстрометорфан, показват, че едновременното приложение на толперизон може да повиши нивата в кръвта на лекарствените продукти, които са метаболизират предимно от CYP2D6, напр. тиоридазин, толтеродин, венлафаксин, атомоксетин, дезипрамин, декстрометорфан, метопролол, небиволол и перфеназин.

Експерименти *in vitro* с човешки чернодробни микrozоми и човешки хепатоцити не са показали значимо потискане или индукция на други изоензими на CYP (CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4).

Не се очаква повишаване на експозицията на толперизон след едновременно приложение на субстрати на CYP2D6 и/или други лекарствени продукти, поради различните пътища на метаболизиране на толперизон.

Бионаличността на толперизон се понижава при прием с храна, поради което се препоръчва последователност при приема му спрямо храненето (вж. също точки 4.2 и 5.2).

Въпреки че толперизон е съединение, което оказва влияние върху централната нервна система, неговият потенциал да причини седация е нисък. При едновременно приложение с други централно действащи мускулни релаксанти, трябва да се обмисли намаляване на дозата на толперизон.

Толперизон потенциира ефекта на нифлумова киселина, поради което при едновременно приложение, трябва да се обмисли намаляване дозата на нифлумовата киселина или на други НСПВС.

Толперизон хидрохлорид не предизвиква нито соматична, нито психическа зависимост.

Според наличните досега данни, толперизон хидрохлорид не повлиява клинично-лабораторните изследвания.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

В изследвания върху репродукцията на животни са наблюдавани ембриотоксични промени, предизвикани от толперизон хидрохлорид, при прилагане на плъхове на дневна доза от 500 mg/kg и с прилагане на зайци на доза от 250 mg/kg дневно. Не са наблюдавани тератогенни ефекти, предизвикани от толперизон хидрохлорид.

Макар че зайците са едни от най-чувствителните обекти за изследвания върху репродукцията за токсичност и дозата, която предизвиква фетотоксични ефекти, изглежда подходящо висока в сравнение с терапевтичните дози при хора, Мидокалм трябва да бъде използван по време на бременност само, ако ползата от лечението очевидно оправдава възможния риск за плода.

Кърмене



Не е известно дали толперизон хидрохлорид се екскретира в майчиното мляко. Поради това, Мидокалм не трябва да се прилага по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичния профил на толперизон хидрохлорид и на двойно-сляпо, рандомизирано клинично изпитване с Мидокалм 50 mg филмирани таблетки за оценяване способността за шофиране при здрави доброволци, може да се каже, че толперизон хидрохлорид не предизвиква каквато и да било седация и не намалява времето за сензомоторните реакции и психомоторните действия. Поради това, за разлика от много други централно действащи мускулни релаксанти, Мидокалм не упражнява отрицателно въздействие върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които получават замаяност, сънливост, нарушена концентрация, епилепсия, замъглено зрение или мускулна слабост по време на приема на толперизон, трябва да се консултират със своя лекар.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на безопасност на таблетките, съдържащи толперизон, е подкрепен с данните от над 12 000 пациенти. Според тези данни най-често засегнатите системно-органи класове са нарушение на кожата и подкожната тъкан, общи нарушения, неврологични нарушения и стомашно-чревни нарушения.

Според данните от постмаркетинговия период, реакциите на свръхчувствителност, свързани с приложението на толперизон, представляват около 50-60% от съобщените случаи. В повечето от случаите състоянието на пациентите не е сериозно, със самоограничаващи се симптоми. Случаи на животозастрашаващи реакции на свръхчувствителност са съобщавани много рядко.

MedDRA SOC	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до<1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1000)	Много редки (<1/10 000)
Нарушения на кръвта и лимфната система				Анемия Лимфаденопатия
Нарушения на имунната система			Реакция на свръхчувствителност* Анафилактична реакция	Анафилактичен шок
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия		Полидипсия
Психични нарушения		Безсъние Нарушения на съня	Понижена активност Депресия	Обърканост
Нарушения на нервната система		Главоболие Замайване Сънливост	Нарушения на вниманието Тремор Епилепсия Хипоестезия	



			Парестезия Летаргия	
Нарушения на очите			Замъглено зрение	
Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус Вертиго	
Сърдечни нарушения			Ангина пекторис Тахикардия Сърцебиене	Брадикардия
Съдови нарушения		Хипотония	Зачервяване	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Диспнея Епистаксис Тахипнея	
Стомашно-чревни нарушения		Абдоминален дискомфорт Диария Сухота в устата Диспепсия Гадене	Епигастрална болка Запек Метеоризъм Повръщане	
Хепатобилиарни нарушения			Леко чернодробно увреждане	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Алергичен дерматит Хиперхидроза Пруритус Уртикария Обрив	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулна слабост Миалгия Болка в крайниците	Дискомфорт в крайниците	Остеопения
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Енуреза Протеинурия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения Дискомфорт Умора	Усещане за опиянение Чувство за горещина Раздразнителност Жажда	Тежест в гърдите
Изследвания			Понижено кръвно налягане Повишен билирубин в кръвта Нарушения в нивата на чернодробните ензими Намален брой на тромбоцитите	Повишен креатинин в кръвта



			Увеличен брой на белите кръвни клетки	
--	--	--	--	--

* По време на пост-маркетинговия опит са съобщавани следните нежелани лекарствени реакции (с неизвестна честота): ангиоедем (включително оток на лицето, подуване на устните).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствени продукти. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8 , 1303 София , тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптомите при предозиране може да включват сънливост, стомашно-чревни симптоми (гадене, повръщане, болка в епигастриума), тахикардия, хипертония, брадикинезия и вертиго. При тежките случаи са съобщавани гърчове, респираторна депресия, апнея и кома.

Няма специфичен антидот на толперизон и се препоръчва симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Мускулни релаксанти, Други препарати с централно действие, АТС код: M03BX04

Механизъм на действие

Толперизон е централно действащ мускулен релаксант с локално анестетично действие. Прецизният механизъм на действие на толперизон не е напълно изяснен.

Фармакодинамични ефекти

Той притежава висок афинитет към нервната тъкан, достигайки най-висока концентрация в мозъчния ствол, гръбначния мозък и периферната нервна тъкан.

Химичната структура на толперизон е много близка до тази на лидокаин и подобно на лидокаина толперизон има мембраностабилизиращи ефекти. Толперизон намалява инфлукса на натрий през изолираната нервна мембрана по дозозависим начин, следователно амплитудата и честотата на акционните потенциали намаляват. Освен това, инхибиращите ефекти върху волтажноразисимите калциеви канали доказват предположението, че толперизон може също така да намалява освобождаването на трансмитери в допълнение към неговия мембраностабилизиращ ефект.

Толперизон действа на три нива:

- Периферно ниво - Толперизон стабилизира клетъчната мембрана на неврони, следователно потиска амплитудата и честотата на акционните потенциали. Той има



способността да потиска периферното възприемане на патологичните нервни импулси, предизвикани от болка, която може да стартира различни моторни и вегетативни рефлексни, водещи до повишен мускулен тонус.

- Централно гръбначно-мозъчно ниво - Толперизон намалява повишената моно- и полисинаптична рефлексна активност по зависим от дозата начин до физиологично ниво. Този ефект е добре демонстриран върху няколко животински модели.
- Централно ретикуларно ниво - Нарушеният баланс между супраспиналния проводящ и потискащ контрол може също така да доведе до увеличена рефлексна активност и повишен мускулен тонус. Толперизон намалява ретикуло-спиналното провеждане в мозъчния ствол и показва ефективност при облекчаване на експериментална гама-ригидност от ретикуларен произход.

Тъй като наличните данни са недостатъчни, трудно е да се разбере механизма на увеличаване на кръвния ток от толперизон. Може да се предполага обаче участие на калций-антагонистични ефекти, леко изразени спазмолитични или адренолитични ефекти.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на толперизон е установена по отношение на спастичност след инсулт. Резултатите от едно рандомизирано, двойно-сляпо, контролирано с плацебо изпитване (Стаменова, 2005), включващо 120 пациенти със спастичност след инсулт, разкриват статистическо значимо подобрение по отношение на спастичността след приложение на толперизон, измерено по Скалата на Ашуърт, което се дефинира като първичен целеви параметър. Общата оценка на ефикасността от пациентите и изследователите потвърждава превъзходството на толперизон над плацебо ($p < 0,001$). Резултатите от функционалните тестове (в т.ч. изменения Индекс на Бартел, способност за извършване на рутинни дейности и издръжливост при ходене) също са показали ясна тенденция за по-висока ефикасност при толперизон в сравнение с плацебо, въпреки че не е постигнато ниво на статистическа значимост.

В едно рандомизирано, двойно-сляпо, сравнително изпитване при 48 пациенти с мозъчни лезии (Feher, 1985) ефикасността на толперизон е сходна с баклофен по отношение подобрението по Индекса на Бартел, докато толперизон превъзхожда баклофен по отношение подобрението по Скалата на Ривърмийд за оценка на двигателните функции.

Няма ясни доказателства относно ползите на толперизон при лечение на пациенти с повишен мускулен тонус поради заболявания на опорно-двигателния апарат, различни от мускулна спастичност след инсулт. Въпреки че някои проучвания показват положителни резултати при някои изследвани показатели, други проучвания пък не са успели да докажат полза от толперизон при същите заболявания.

Профилът на безопасност на толперизон е установен от данни от клинични изпитвания при пациенти, с повишен мускулен тонус с различна етиология.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение толперизон се резорбира добре в тънките черва.

Скоростта на резорбция е бърза, максималната плазмена концентрация на непроменения толперизон се достига 0.5 до 1 час след поглъщане на Мидокалм таблетки.



Оралната бионаличност при хора е около 20%. Тъй като абсорбцията на веществото е почти пълна, доста ниската орална бионаличност е възможно да бъде в резултат на съществен "first-pass" метаболизъм. Приемът на храни с високо съдържание на мазнини повишава бионаличността на перорално приложения толперизон с около 100% и увеличава пиковата плазмена концентрация с около 45% в сравнение със състоянието на гладно, при което става забавяне на времето на достигане на пикова концентрация с около 30 минути.

Разпределение

При изследвания върху животни относно разпределението е наблюдавана относителна кумулация на толперизон в diencephalon, pons и medulla oblongata, както и в основните органи на елиминиране, като черен дроб и бъбреци.

Биотрансформация

Толперизон се метаболизира екстензивно в черния дроб и бъбреците, като основният метаболитен път е оксидацията на 4'-CH₃ групата. Фармакологичната активност на метаболитите не е известна.

Елиминиране

Данни за елиминирането при хора показват, че лекарството и неговите метаболити се екскретират почти напълно през бъбреците. 98% от приложената доза се екскретира в урината за 24 часа. По-малко от 0.1% от дозата се елиминира в непроменен вид, което показва, че метаболизмът играе важна роля при елиминирането на толперизон. Тоталният плазмен клирънс е 1.9 ± 0.4 l/h/kg при хора. При перорално приложение елиминационния полуживот на толперизон при хора е 1.5-2.5 ч.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Въз основа на резултатите от изследвания на подострата и хроничната токсичност изглежда, че пероралното приложение на толперизон е безопасно, като най-високата нетоксична доза след орално приложение е близо или над 200 mg/kg при плъхове, както и при кучета. Тази доза изглежда подходящо висока в сравнение с препоръчаните перорални дози при хора. При оценка на изследванията за хронична токсичност не са открити такива типични промени на органите, които да се считат за явно токсични. Няма налични данни относно възможността за мутагенно и канцерогенно действие на толперизон.

В репродукционни изследвания върху животни са наблюдавани ембриотоксични промени, предизвикани от толперизон при дневна доза от 500 mg/kg върху плъхове и при дневна доза от 250 mg/kg върху зайци. Не са наблюдавани тератогенни ефекти, предизвикани от толперизон.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на филмираната таблетка:
Лимонена киселина монохидрат (E330),
силициев диоксид колоиден безводен (E551),
стеаринова киселина (E570),
талк (E553b),
микрокристална целулоза (E460),



царевично нишесте,
лактоза монохидрат.

Покритие:
силициев диоксид колоиден безводен (E551),
титанов диоксид (E171),
макрогол 6000,
лактоза монохидрат,
хипромелоза.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Лакирано, напечатано, твърдо алуминиево фолио и твърдо PVC фолио за блистер.
Блистерът съдържа 10 филмирани таблетки. Две или три блистерни ленти са опаковани в съгваема картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Унгария

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9900289



**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 30.08.1999

Дата на последно подновяване: 11.04.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

