

## **Состав**

*действующее вещество:* толперизон гидрохлорид;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 50 мг толперизон гидрохлорида;

*вспомогательные вещества:*

*ядро:* кислота лимонная моногидрат, кремния диоксид коллоидный, кислота стеариновая, тальк, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, лактоза;

*оболочка:* кремния диоксид коллоидный безводный, титана диоксид (E 171), лактоза; макрогол 6000; гипромеллоза.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* белые или почти белые двояковыпуклые таблетки, покрытые слегка глянцевой оболочкой, с гравировкой «50» с одной стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Миорелаксанты центрального действия.

Код АТХ M03B X04.

## **Фармакодинамика**

Толперизон является миорелаксантом центрального действия. Механизм действия толперизон полностью не выяснен.

Он обладает высокой аффинностью к нервной ткани, достигая наибольших концентраций в стволе головного мозга, спинном мозге и периферической нервной системе.

Наиболее значимым эффектом толперизон является его тормозящее действие на спинномозговой рефлекторный путь. Вероятно, этот эффект совместно с ингибирующим действием на нисходящие проводящие пути обуславливает терапевтическое пользу толперизон.

Химическая структура толперизон схожа со структурой лидокаина. Как и лидокаин, он оказывает мембраностабилизирующее действие и снижает электрическую возбудимость двигательных нейронов и первичных афферентных волокон. Толперизон дозозависимо тормозит активность потенциалзависимых натриевых каналов. Соответственно, снижается амплитуда и частота потенциала действия.

Было доведено угнетающее действие на потенциалзависимые кальциевые каналы. Предполагается, что в дополнение к его мембраностабилизирующему действию толперизон может также тормозить выброс медиатора.

В дополнение ко всему толперизон имеет некоторые слабо выраженные свойства альфа-адренергических антагонистов и оказывает антиму斯卡риновое действие.

### *Клиническая эффективность и безопасность*

Доказана эффективность толперизон в лечении мышечного спазма после перенесенного инсульта.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором принимали участие 120 пациентов с мышечным спазмом после инсульта, при лечении толперизон наблюдалось высоко достоверное уменьшение спастичности по шкале Ашворта, что было основным целевым показателем. Согласно общей оценке эффективности врача и исследователей, толперизон превосходил плацебо ( $p < 0,001$ ). Среднее улучшение по шкале Ашворта составило 32% в общей популяции пациентов, которым было назначено лечение (intention-to-treat, ИТТ), и 42% в подгруппе пациентов, получавших толперизон в дозе 300-450 мг/сут. При оценке показателей функциональных тестов эффективность толперизон также была выше, чем эффективность плацебо, однако различия были статистически незначимыми.

В рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании с участием 48 пациентов с поражением головного мозга эффективность толперизон по индексу Бартеля была сравнима с эффективностью баклофена. В то же время толперизон превосходил баклофен в улучшении по шкале оценки моторной функции Ривермид (Rivermead Motor Assessment Scale, RMAS).

Данные об эффективности толперизон при повышенном мышечном тоне у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, отличными от мышечного спазма после инсульта, противоречивы. В некоторых исследованиях отмечены положительные результаты по показателям некоторых тестов, тогда как в других исследованиях преимуществ толперизон при таких заболеваниях не выявлено.

Профиль безопасности толперизон основан на данных клинических исследований с участием пациентов с повышением мышечного тонуса различной этиологии, а также на данных спонтанных сообщений о побочных эффектах.

## **Фармакокинетика**

После приема внутрь толперизон хорошо всасывается в тонком кишечнике. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0,5-1,5 часа после приема. В связи со значительно выраженным метаболизмом первого прохождения биодоступность толперизон составляет примерно 20%. Жирная пища увеличивает биодоступность после приема внутрь примерно на 100%, а максимальную концентрацию в плазме - примерно на 45% по сравнению с приемом натощак. Время достижения максимальной концентрации при этом увеличивается примерно на 30 минут.

Толперизон интенсивно метаболизируется печенью и почками.

Препарат почти полностью выводится почками (более 99%) в виде метаболитов.

Фармакологическая активность метаболитов неизвестна.

Период полувыведения толперизон после внутривенного введения составляет около 1,5 часа, после приема внутрь - примерно 2,5 часа.

## *Доклинические данные по безопасности*

На основании данных доклинических исследований фармакологической безопасности, токсичности повторного применения, генотоксичности, токсического воздействия на репродуктивную функцию, не было отмечено специфического риска для людей.

Эффекты в ходе доклинических исследований наблюдались только при приеме в дозах, значительно превышающих максимально допустимые дозы для человека, указывает на малую значимость для клинического применения.

У крыс и кроликов наблюдались эмбриотоксические изменения при пероральном введении препарата в дозе 500 мг/кг массы тела и 250 мг/кг массы тела соответственно. Однако эти дозы многократно превышающих рекомендуемые терапевтические дозы для человека.

## **Показания**

Симптоматическое лечение мышечного спазма у взрослых после перенесенного инсульта.

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к действующему веществу или подобного ему по химическому составу эперизону, или к любому из вспомогательных веществ.
- Миастения гравис.
- Период кормления грудью.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Фармакокинетические исследования лекарственных взаимодействий с декстрометорфаном, субстратом CYP2D6, показали, что одновременное назначение толперизон повышает концентрации в плазме крови препаратов, преимущественно метаболизируются цитохромом CYP2D6, в частности концентрации тиоридазина, тольтеродина, венлафаксина, атомоксетин, дезипрамина, декстрометорфана, метопролола, небиволола, перфеназин.

В исследованиях *in vitro* в микросомах печени и гепатоцитах человека значимого ингибирования или индукции других изоферментов CYP (CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4) не выявлено.

Ожидается, что при одновременном приеме с другими субстратами CYP2D6 и/или другими препаратами экспозиция толперизон расти не будет, что обусловлено разнообразием путей метаболизма толперизон.

При приеме толперизон натошак биодоступность снижается, поэтому при назначении препарата рекомендуется учитывать связь с приемом пищи.

Хотя толперизон является препаратом центрального действия, вероятность развития седативного эффекта при его применении мала. В случае одновременного назначения с другими миорелаксантами центрального действия необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы толперизон.

Толперизон потенцирует эффекты нифлуминовой кислоты, поэтому при одновременном приеме с толперизон дозу нифлуминовой кислоты, как и других НПВП, целесообразно уменьшить.

## **Особенности применения**

### *Реакции гиперчувствительности*

В постмаркетинговый период при применении толперизон наиболее часто наблюдались побочные реакции гиперчувствительности. Их выраженность варьирует от легких кожных реакций в тяжелых системных реакций, включая

анафилактический шок. Симптомами аллергических реакций могут быть эритема, сыпь, крапивница, зуд, ангионевротический отек, тахикардия, гипотензия или одышка.

У женщин с гиперчувствительностью к другим препаратам или аллергическими состояниями в анамнезе риск аллергических реакций при приеме толперизон более высокий.

Необходимо рекомендовать пациентам быть внимательными к своему состоянию для выявления возможных симптомов аллергии. Пациенты должны быть осведомлены о том, что при появлении симптомов аллергии следует прекратить прием толперизон и немедленно обратиться за медицинской помощью.

После эпизода гиперчувствительности к толперизон повторно назначать нельзя.

Препарат содержит лактоза. В случае непереносимости лактозы, дефиците лактазы саами (Lapp lactase deficiency) или мальабсорбции глюкозы-галактозы не следует применять этот препарат.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Учитывая возможность развития таких симптомов, как головокружение, сонливость, нарушение внимания, эпилепсия, нечеткость зрения, следует с осторожностью применять при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

По данным исследований на животных, толперизон не оказывает тератогенного действия.

Ввиду отсутствия значимых клинических данных по применению этого препарата, Мидокалм не следует применять во время беременности.

Поскольку неизвестно, проникает толперизон в грудное молоко, применение Мидокалма в период кормления грудью противопоказано.

### **Способ применения и дозы**

Препарат следует принимать после еды, запивая 1 стаканом воды. Недостаточный прием пищи может снизить биодоступность толперизона.

Взрослые: в зависимости от индивидуальной потребности и переносимости - по 150-450 мг в сутки в 3 приема.

#### *Пациенты с нарушениями функции почек*

Опыт применения препарата пациентам с поражением почек ограничен, у таких больных отмечалась более высокая частота побочных эффектов. В связи с этим при умеренном поражении почек рекомендуется индивидуальное титрование дозы с тщательным наблюдением за состоянием пациента и контролем функции почек. При тяжелом поражении почек назначать толперизон не рекомендуется.

#### *Пациенты с нарушениями функции печени*

Опыт применения препарата пациентам с поражением печени ограничен, у таких больных отмечалась более высокая частота нежелательных явлений. В связи с этим при умеренном поражении печени рекомендуется индивидуальное титрование дозы с тщательным наблюдением за состоянием пациента и контролем функции печени. При тяжелом поражении печени назначать толперизон не рекомендуется.

#### **Дети**

Безопасность и эффективность применения толперизона детям не изучены.

#### **Передозировка**

Данные о передозировке толперизоном недостаточны.

Симптомы при передозировке в основном могут включать сонливость, проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боль в эпигастрии), тахикардию, артериальная гипертензию, брадикардию и вертиго. В тяжелых случаях сообщалось о судороги и кому.

Для толперизон не существует специфического антидота. В случае передозировки рекомендуется симптоматическое лечение.

#### **Побочные реакции**

Профиль безопасности таблеток, содержащих толперизон, основанный на данных о более чем 12000 пациентов. В соответствии с этими данными наиболее часто возникали такие побочные реакции, как нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки, системные нарушения, нарушения со стороны нервной и пищеварительной систем.

По данным постмаркетингового наблюдения, примерно 50-60% случаев побочных реакций, ассоциированных с приемом толперизон, составляют реакции гиперчувствительности. Большинство этих реакций были несерьезными и проходили самостоятельно. Реакции гиперчувствительности, представляли угрозу для жизни, возникали в отдельных случаях.

Побочные реакции приведены по классам систем органов в соответствии с Медицинского словаря регуляторной деятельности MedDRA с использованием определений частоты MedDRA: редкие ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), редкие ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ), редкие ( $<1/10000$ ), неизвестной частоты (нельзя оценить по имеющимся данным).

<b>Классы систем органов</b>	<b>Не частые (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt;1/100</math>)</b>	<b>Одиночные (<math>\geq 1/10000</math>, <math>&lt;1/1000</math>)</b>	<b>Редкие (<math>&lt;1/10000</math>)</b>
Со стороны системы крови и лимфатической системы			Анемия Лимфаденопатия
Со стороны иммунной системы		реакция гиперчувствительности анафилактическая реакция	анафилактический шок
Нарушение питания и обмена веществ	анорексия		полидипсия
Психические расстройства	бессонница нарушение сна	снижение активности депрессия	спутанность сознания

Со стороны нервной системы	Головная боль головокружение сонливость	нарушение внимания тремор судороги гипестезия парестезии Летаргия (повышенная сонливость)	
Со стороны органов зрения		нарушение зрения	
Со стороны органов слуха и равновесия		Шум в ушах вертиго	
Со стороны сердца		стенокардия тахикардия учащенное сердцебиение Снижение артериального давления	брадикардия
Со стороны сосудистой системы	гипотония	гиперемия кожи	
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		затруднение дыхания носовое кровотечение учащенное дыхание	

Со стороны желудочно-кишечного тракта	<p>Ощущение дискомфорта в животе</p> <p>диарея</p> <p>Сухость слизистой оболочки полости рта</p> <p>диспепсия</p> <p>тошнота</p>	<p>Боли в эпигастрии</p> <p>запор</p> <p>метеоризм</p> <p>рвота</p>	
Со стороны печени и желчевыводящих путей		Повреждение печени легкой степени	
Со стороны кожи и подкожной клетчатки		<p>Аллергический дерматит</p> <p>гипергидроз</p> <p>зуд</p> <p>крапивница</p> <p>сыпь</p>	
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	<p>мышечная слабость</p> <p>миалгия</p> <p>Боли в конечностях</p>	Ощущение дискомфорта в конечностях	остеопения
Со стороны почек и мочевыводящих путей		<p>энурез</p> <p>протеинурия</p>	

Общие нарушения и осложнения в месте введения	астения дискомфорт повышенная утомляемость	ощущение опьянения ощущение жара раздражительность жажда	Ощущение дискомфорта в груди
Лабораторные показатели		Снижение артериального давления  Повышение концентрации билирубина в крови  Изменение активности печеночных ферментов  Снижение количества тромбоцитов  лейкоцитоз	Повышение концентрации креатинина в крови

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной упаковке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

ОАО «Гедеон Рихтер».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Н-1103, Будапешт, ул. Демреи, 19-21, Венгрия.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).