

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мидокалм Лонг, 450 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: толперизон.

Каждая таблетка содержит 450 мг толперизона (в виде гидрохлорида).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гладкой или слегка шероховатой поверхностью и слабым характерным запахом. На одной стороне нанесена гравировка «M43».

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Мидокалм Лонг показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- Симптоматическое лечение спастичности у взрослых, обусловленной инсультом.
- Миофасциальный болевой синдром средней и тяжелой степени (в том числе мышечный спазм при дорсопатиях).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемые дозы: 1 таблетка 1 раз в сутки (450 мг в сутки).

Препарат Мидокалм Лонг следует назначать с учетом индивидуальных потребностей пациента и переносимости терапии (см. раздел 4.4., 4.5. и 4.8.). Прием препарата в пролонгированной форме (один раз в сутки) улучшает приверженность пациента к проводимому лечению.

Пациенты, получающие толперизон 150 мг в таблетках немедленного высвобождения, могут быть переведены на Мидокалм Лонг 450 мг в таблетках пролонгированного высвобождения. Переключение на пролонгированную форму толперизона возможно на следующий день после последнего приема толперизона в таблетках немедленного

высвобождения.

Лекарственная форма пролонгированного высвобождения не показана пациентам, у которых терапевтический эффект достигается при применении препарата Мидокалм 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, т.е. индивидуальная суточная потребность толперизона составляет менее 450 мг. У таких пациентов следует применять другие лекарственные формы или дозировки толперизона.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Опыт применения толперизона у пациентов с почечной недостаточностью ограничен, у данной категории пациентов чаще возникали нежелательные реакции. Поэтому пациентам с нарушениями функции почек необходимо проводить регулярный контроль функции почек. Пациентам с нарушениями функции почек средней степени не рекомендуется назначение курса терапии препаратом Мидокалм Лонг (см. раздел 4.4. и 4.5.). Другие лекарственные формы или дозировки толперизона могут лучше удовлетворять потребности данной группы. При тяжелом поражении почек назначение толперизона не рекомендуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Опыт применения толперизона у пациентов с печеночной недостаточностью ограничен, у данной категории пациентов чаще возникали нежелательные реакции. Поэтому пациентам с нарушениями функции печени необходимо проводить регулярный контроль функции печени. Пациентам с нарушениями функции печени средней степени не рекомендуется назначение курса терапии препаратом Мидокалм Лонг (см. раздел 4.4. и 4.5.). Другие лекарственные формы или дозировки толперизона могут лучше удовлетворять потребности данной группы. При тяжелом поражении печени назначение толперизона не рекомендуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Мидокалм Лонг у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь. Препарат следует принимать после еды, не разжевывая и не разламывая таблетку, запивая стаканом воды.

Биодоступность толперизона снижается при приеме натошак.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к толперизону или химически сходному эперизону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Миастения гравис.
- Период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Мидокалм Лонг следует назначать с учетом индивидуальных потребностей пациента и переносимости терапии.

Лекарственная форма пролонгированного высвобождения не показана пациентам, у которых терапевтический эффект достигается при применении препарата Мидокалм 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, т.е. индивидуальная суточная потребность

толперизона составляет менее 450 мг. У таких пациентов следует применять другие лекарственные формы или дозировки толперизона.

Применение препарата Мидокалм Лонг не рекомендуется у пациентов с нарушением функции печени и/или почек средней степени (см. раздел 4.2.).

Гиперчувствительность

Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении толперизона в пострегистрационном периоде были реакции гиперчувствительности. Их выраженность варьирует от легких кожных реакций до тяжелых системных реакций, включая анафилактический шок. Симптомами реакций гиперчувствительности могут быть эритема, сыпь, крапивница, кожный зуд, ангионевротический отек, тахикардия, артериальная гипотензия или одышка.

Женщины и пациенты с повышенной чувствительностью к другим препаратам или с аллергией в анамнезе могут быть подвержены более высокому риску гиперчувствительности к толперизону.

В случае известной гиперчувствительности к лидокаину следует соблюдать повышенную осторожность при применении толперизона из-за возможных перекрестных реакций. Необходимо рекомендовать пациентам иметь настороженность в отношении возможных симптомов аллергии. Пациенты должны быть осведомлены о том, что при появлении симптомов аллергии следует прекратить прием толперизона и немедленно обратиться за медицинской помощью.

После эпизода гиперчувствительности к толперизону повторно назначать препарат нельзя.

Вспомогательные вещества

Препарат Мидокалм Лонг содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В фармакокинетических исследованиях лекарственных взаимодействий установлено, что совместный прием толперизона с субстратом изофермента CYP2D6 декстрометорфаном способствует увеличению концентрации в крови средств, которые метаболизируются преимущественно изоферментом CYP2D6, например, тиоридазина, толтеролина, венлафаксина, атомоксетина, дезипрамина, декстрометорфана, метопролола, небиволола и перфеназина.

В исследованиях *in vitro* на микросомах печени человека и гепатоцитах человека выраженное ингибирование или индукция других изоферментов (CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4) не подтверждены.

Повышение экспозиции толперизона не ожидается после одновременного введения субстратов изофермента CYP2D6 и/или других препаратов из-за разнообразия метаболических путей толперизона.

Биодоступность толперизона снижается при приеме натошак, поэтому применение препарата рекомендуется после приема пищи.

Хотя толперизон влияет на центральную нервную систему, его потенциальный седативный эффект низкий. В случае совместного приема с другими миорелаксантами центрального действия следует оценить необходимость снижения дозы толперизона.

Толперизон усиливает действие нифлумовой кислоты, поэтому следует уменьшить дозу нифлумовой кислоты или другого нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) в случае одновременного применения с толперизоном.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В экспериментальных исследованиях на животных не выявлено тератогенного действия толперизона (см. раздел 5.3.).

По причине отсутствия значимых клинических данных толперизон не следует применять при беременности (особенно в первом триместре), за исключением случаев, когда ожидаемая польза для матери определенно оправдывает потенциальный риск для плода.

Лактация

Поскольку данные о выделении толперизона с грудным молоком отсутствуют, то его применение в период кормления грудью противопоказано.

Фертильность

Данные отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Толперизон не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентам, у которых во время применения препарата развивается головокружение, сонливость, нарушение внимания, эпилепсия, нечеткость зрения или мышечная слабость, следует воздержаться от управления транспортом на период лечения.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

При применении толперизона наиболее часто отмечались нарушения со стороны кожи и подкожных тканей, общие расстройства, нарушения со стороны нервной системы и желудочно-кишечного тракта.

При пострегистрационном применении наиболее часто возникали реакции гиперчувствительности.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) распределены по системно-органным классам. В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания частоты. Частота определяется как:

нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$);

очень редко ($< 1/10\ 000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень редко	Анемия, лимфаденопатия
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Реакция гиперчувствительности, анафилактическая реакция
	Очень редко	Анафилактический шок
	Частота неизвестна	Ангioneвротический отек (включая отек лица, губ)
Нарушения метаболизма и питания	Нечасто	Анорексия
	Очень редко	Полидипсия
Психические нарушения	Нечасто	Бессонница, нарушения сна
	Редко	Снижение активности, депрессия
	Очень редко	Спутанность сознания
Нарушения со стороны нервной системы	Нечасто	Головная боль, головокружение, сонливость
	Редко	Нарушение внимания, тремор, эпилепсия, гипестезия, парестезия, летаргия
Нарушения со стороны органа зрения	Редко	Нечеткость зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Редко	Шум в ушах, вертиго
Нарушения со стороны сердца	Редко	Стенокардия, тахикардия, ощущение сердцебиения
	Очень редко	Брадикардия
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Артериальная гипотензия
	Редко	«Приливы»
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Редко	Одышка, носовое кровотечение, учащенное дыхание
	Нечасто	Дискомфорт в животе, диарея, сухость во рту, диспепсия, тошнота

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Редко	Боль в эпигастральной области, запор, метеоризм, рвота
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Редко	Печеночная недостаточность легкой степени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Редко	Аллергический дерматит, повышенная потливость, кожный зуд, крапивница, сыпь
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Нечасто	Мышечная слабость, миалгия, боль в конечностях
	Редко	Дискомфорт в конечностях
	Очень редко	Остеопения
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Редко	Энурез, протеинурия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто	Астения, дискомфорт, усталость
	Редко	Чувство опьянения, чувство жара, раздражительность, жажда
	Очень редко	Дискомфорт в грудной клетке
Лабораторные и инструментальные данные	Редко	Снижение артериального давления, гипербилирубинемия, изменение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения, лейкоцитоз
	Очень редко	Увеличение концентрации креатинина в плазме крови

Описание отдельных нежелательных реакций

При пострегистрационном применении толперизона реакции гиперчувствительности составили 50 – 60 % всех нежелательных реакций. Большинство нежелательных реакций не были серьезными и проходили самостоятельно. Жизнеугрожающие реакции гиперчувствительности регистрировались очень редко.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Отдел мониторинга безопасности лекарств

Телефон: +374 10 20-05-05, +374 96 22-05-05

Электронная почта: info@ampra.am, vigilance@pharm.am

Интернет-сайт: <http://www.pharm.am>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037 г. Минск, пер. Товарищеский 2а

Отдел фармаконадзора

Телефон: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: <https://rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 7172 235-135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Интернет-сайт: <https://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800 800-26-26

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

Интернет-сайт: <http://www.dlsmi.kg>

4.9 Передозировка

Симптомы

Симптомы передозировки могут включать сонливость, желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, боль в эпигастрии), тахикардию, артериальную гипертензию, брадикардию и вертиго. В тяжелых случаях судороги, угнетение дыхания, апноэ и кома.

Лечение

Специфического антидота нет, рекомендована симптоматическая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: миорелаксанты; миорелаксанты центрального действия; другие миорелаксанты центрального действия.

Код АТХ: M03BX04

Механизм действия

Толперизон является миорелаксантом центрального действия. Точный механизм действия полностью не выяснен.

Фармакодинамические эффекты

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

Основной эффект толперизона опосредован торможением спинальных рефлекторных дуг. Вероятно, этот эффект совместно с устранением облегчения проведения возбуждения по нисходящим путям обеспечивает терапевтическое воздействие толперизона.

Химическая структура толперизона схожа со структурой лидокаина. Подобно лидокаину, он обладает мембраностабилизирующим действием и снижает электрическую возбудимость двигательных нейронов и первичных афферентных волокон. Толперизон дозозависимо тормозит активность потенциалзависимых натриевых каналов. Соответственно, снижается амплитуда и частота потенциала действия.

Был доказан угнетающий эффект на потенциалзависимые кальциевые каналы. Предполагается, что в дополнение к его мембраностабилизирующему действию толперизон может также тормозить выброс медиатора. Толперизон обладает некоторыми слабыми свойствами альфа-адренергических антагонистов и антиму斯卡риновым действием.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность препарата Мидокалм Лонг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 450 мг сравнивались с таковыми для препарата Мидокалм, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг, в ходе рандомизированного двойного слепого сравнительного исследования не меньшей эффективности. Всего в исследовании были рандомизированы 239 пациентов с болью в нижней части спины, которые получали Мидокалм Лонг 1 раз в сутки, либо Мидокалм 3 раза в сутки. Первичной конечной точкой в данном исследовании служило процентное изменение нарушения жизнедеятельности пациентов на 14 день исследования относительно исходного уровня, которое измерялось на основании функциональной оценки с использованием опросника нарушения жизнедеятельности по Роланду-Моррису (RMDQ). Среднее процентное изменение балла по RMDQ после 14 дней терапии составило - $80,5 \pm 18,2$ % в группе пациентов, получавших Мидокалм Лонг, по сравнению с - $78,9 \pm 15,8$ % в группе пациентов, принимавших Мидокалм ($p = 0,77$). В дополнение к основному анализу первичную конечную точку также оценивали с применением метода переноса данных последнего наблюдения (LOCF); результат составил - $80,2 \pm 18,90$ % в группе Мидокалм, по сравнению с - $76,9 \pm 18,67$ % в группе Мидокалм Лонг. В обеих терапевтических группах для оценки по шкале RMDQ было продемонстрировано статистически значимое снижение на протяжении курса лечения ($p < 0,001$). Динамика была сходной в обеих группах на каждом визите ($p > 0,05$), при этом у значительной части пациентов отмечалось полное или почти полное выздоровление. Статистически значимое снижение оценки боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в покое и при движении, а также статистически значимое уменьшение расстояния между кончиком среднего пальца и полом при наклоне вперед наблюдалось в течение курса лечения ($p < 0,001$) в обеих терапевтических группах. Динамика была сходной в обеих группах на каждом визите

($p > 0,05$). Различия между терапевтическими группами по шкале оценки общего впечатления пациента (PGI) не достигали статистической значимости на всем протяжении исследования ($p > 0,05$). По окончании исследования 74,3 % пациентов, получавших Мидокалм Лонг, и 70,9 % пациентов, получавших Мидокалм, сообщили о заметном улучшении. Было проанализировано время до улучшения симптомов (самый ранний день, когда была достигнута оценка 3 или 4 по PGI). Различия между терапевтическими группами не было статистически значимым ($p = 0,95$). Также проводился анализ применения диклофенака в таблетках, при этом в среднем в группе Мидокалм Лонг пациенты применяли 15,1 таблетки диклофенака, а в группе Мидокалм – 16,1 таблетки. Различия между терапевтическими группами не было статистически значимым ($p = 0,59$).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь толперизон хорошо всасывается в тонком кишечнике.

Биотрансформация

Толперизон метаболизируется в печени и почках. Фармакологическая активность метаболитов неизвестна.

Относительная биодоступность при приеме препарата в виде таблеток с пролонгированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой, 450 мг (ПВ) при сравнении с приемом препарата в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 150 мг с немедленным высвобождением (НВ) 3 раза в сутки в среднем составляла 90 %, рассчитанная по формуле $AUC_{0-\infty, \text{ПВ}} / AUC_{0-\infty, \text{НВ}}$. C_{max} таблеток с ПВ составляла примерно $\frac{1}{2}$ от C_{max} таблеток с НВ.

Богатая жирами пища увеличивает биодоступность принятого внутрь толперизона.

Элиминация

Выведение происходит через почки в виде метаболитов (более 99 %).

5.3. Данные доклинической безопасности

На основании данных доклинических исследований по изучению фармакологической безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности и репродуктивной токсичности не было отмечено специфического риска для людей.

Эффекты в доклинических исследованиях наблюдались только при воздействии в дозах, значительно превышающих максимально допустимые дозы для человека, что указывает на малую значимость для клинического применения.

У крыс и кроликов эмбриотоксичность наблюдалась при пероральном введении в дозах 500 мг/кг массы тела и 250 мг/кг массы тела соответственно. Однако эти дозы многократно превышают рекомендованные терапевтические дозы для человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Гипромеллоза К 100;
этилцеллюлоза;
карбомер;
тальк;
кремния диоксид коллоидный безводный;

магния стеарат.

Состав пленочной оболочки:

кремния диоксид коллоидный безводный;
титана диоксид E171;
макрогол 6000;
лактозы моногидрат;
гипромеллоза 2910.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ - алюминиевой фольги. По 1 или 3 блистера в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата (листочком-вкладышем).

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия
ОАО «Геден Рихтер»
1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21
Телефон: +36-1-431-4000
Электронная почта: drugsafety@richter.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия) г. Москва
Адрес: 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8
Телефон: +7 495 987-15-55, +7 800 5555-980
Электронная почта: drugsafety@g-richter.ru

Республика Армения
Представительство ОАО «Геден Рихтер» в Республике Армения
Адрес: 0010, г. Ереван, ул. Закаяна, д. 2

Телефон: +374 10 53-00-71

Электронная почта: drugsafety@gedeonrichter.am

Республика Беларусь

Представительство ОАО «Геден Рихтер» в Республике Беларусь

Адрес: 220004, г. Минск, пр. Победителей, дом 5, офис 505

Телефон, факс: +375 17 272-64-87

Телефон, факс: +375 17 215-25-21

Электронная почта: drugsafety.by@gedeonrichter.eu

Республика Казахстан

Представительство ОАО «Геден Рихтер» в Республике Казахстан

Адрес: 050008, г. Алматы, ул. Толе Би 187

Телефон: +7 7272 58-26-22

Электронная почта: info@richter.kz; pv@richtergedeon.kz

Кыргызская Республика

Представительство ОАО «Геден Рихтер» в Кыргызской Республике

Адрес: 720005, г. Бишкек, ул. Игембердиева, 1А,

бизнес центр «Аврора», офис 703

Телефон: +996 312 98-81-16

Электронная почта: drugsafety.ky@gedeonrichter.eu

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация: ЛП-№(000314)-(РГ-RU)

Беларусь: ЛП-№000314-ГП-BY

Армения: ЛП-№(000314)-(РП-AM)

Киргизия: ЛП-№(000314)-(РП-KG)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Мидокалм Лонг доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).