**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

1. **NÁZOV LIEKU**

MYDOCALM 150 mg

filmom obalené tablety

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg tolperizónium-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom: každá filmom obalená tableta obsahuje 146,285 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ formA**

Filmom obalená tableta.

Biele alebo špinavobiele okrúhle obojstranne vypuklé filmom obalené tablety mierneho špecifického zápachu, s asi 11 mm priemerom s vytlačeným „150” na jednej strane.

**4. KlinicKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Symptomatická liečba spasticity po cievnej mozgovej príhode u dospelých.

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Dávkovanie

*Dospelí*

Odporúčaná denná perorálna dávka je 150-450 mg (1-3 tablety) podľa individuálnych potrieb a tolerancie pacienta.

*Porucha funkcie obličiek*

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa odporúča individuálna titrácia so starostlivým sledovaním pacientovho stavu a funkcie obličiek. Užívanie tolperizónu sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

*Porucha funkcie pečene*

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča individuálna titrácia so starostlivým sledovaním pacientovho stavu a funkcie pečene. Užívanie tolperizónu sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť tolperizónu u detí nebola stanovená.

Spôsob podávania

Na perorálne podanie.

Liek sa má užiť po jedle a zapiť pohárom vody. Nedostatočný príjem potravy môže znížiť biologickú dostupnosť tolperizónu.

**4.3 Kontraindikácie**

* Precitlivenosť na liečivo alebo na chemicky podobný eperizón, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
* Myasténia gravis.
* Laktácia (pozri časť 4.6).

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

*Reakcie z precitlivenosti*

Počas skúseností s tolperizónom po uvedení na trh boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami reakcie z precitlivenosti. Reakcie z precitlivenosti sa pohybovali od miernych kožných reakcií po závažné systémové reakcie, vrátane anafylaktického šoku. Príznaky môžu zahŕňať erytém, vyrážku, žihľavku, pruritus, angioedém, tachykardiu, hypotenziu alebo dyspnoe.

U žien, pacientok s precitlivenosťou na iné liečivá alebo s alergiou v anamnéze môže byť zvýšené riziko reakcií z precitlivenostii.

V prípade známej precitlivenosti na lidokaín je oprávnená zvýšená opatrnosť pri podávaní tolperizónu z dôvodu možnosti skrížených reakcií.

Pacienti majú byť poučení, aby naďalej pozorne sledovali výskyt akýchkoľvek symptómov kompatibilných s precitlivenosťou a ukončili užívanie tolperizónu a vyhľadali ihneď lekársku pomoc, ak sa tieto symptómy objavia.

Tolperizón nesmie byť znovu podaný po prejave precitlivenosti na tolperizón.

Porucha funkcie obličiek

Skúsenosť u pacientov s poruchou funkcie obličiek je limitovaná a v tejto skupine pacientov bola pozorovaná zvýšená frekvencia výskytu nežiaducich účinkov. Preto sa u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek odporúča individuálna titrácia so starostlivým sledovaním pacientovho stavu a funkcie obličiek. Užívanie tolperizónu sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

Skúsenosť u pacientov s poruchou funkcie pečene je limitovaná a v tejto skupine pacientov bola pozorovaná zvýšená frekvencia výskytu nežiaducich účinkov. Preto sa u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene odporúča individuálna titrácia so starostlivým sledovaním pacientovho stavu a funkcie pečene. Užívanie tolperizónu sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

Pomocná látka

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Farmakokinetické štúdie liekových interakcií s CYP2D6 substrátom dextrometorfánu naznačujú, že súbežné podávanie tolperizónu môže zvýšiť hladinu liečiv v krvi, ktoré sú metabolizované prevažne CYP2D6, ako sú tioridazín, tolterodín, venlafaxín, atomoxetín, desipramín, dextrometorfán, metoprolol, nebivolol a perfenazín.

*In vitro* pokusy na ľudských pečeňových mikrozómoch a ľudských hepatocytoch nenaznačujú významnú inhibíciu alebo indukciu iných CYP izoenzýmov (CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4).

Zvýšenie expozície tolperizónu sa po súčasnom podaní CYP2D6 substrátov a/alebo iných liečiv kvôli rozmanitosti metabolických dráh tolperizónu nepredpokladá.

Biologická dostupnosť tolperizónu sa znižuje, ak sa užije bez jedla, preto sa odporúča dôsledné podávanie vo vzťahu k jedlu (pozri tiež časti 4.2 a 5.2).

Hoci tolperizón je centrálne pôsobiaca látka, jeho potenciál spôsobiť sedáciu je nízky. V prípade súbežného podávania s inými centrálne pôsobiacimi myorelaxanciami sa musí vziať do úvahy zníženie dávky tolperizónu.

Tolperizón zosilňuje účinok kyseliny niflumovej, preto treba zvážiť zníženie dávky kyseliny niflumovej alebo iných nesteroidných antireumatík v prípade súbežného podávania.

* 1. **Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita

Podľa pokusov na zvieratách nie je tolperizón teratogénny. Pretože chýbajú zodpovedajúce klinické údaje, nemá sa Mydocalm podávať v gravidite (najmä nie v prvom trimestri), pokiaľ jeho očakávaný prínos jasne nepreváži potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Nakoľko nie je známe, či sa tolperizón vylučuje do ľudského mlieka, je jeho podávanie počas dojčenia kontraindikované.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Mydocalm môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, ktorí počas užívania Mydocalmu trpia závratmi, ospalosťou, poruchou pozornosti, epilepsiou, majú rozmazané videnie alebo svalovú slabosť, sa majú poradiť so svojím lekárom.

* 1. **Nežiaduce účinky**

Bezpečnostný profil tabliet s obsahom tolperizónu je podporený údajmi od viac ako 12 000 pacientov.

Podľa týchto údajov sú najčastejšie dotknutými triedami orgánových systémov poruchy kože a podkožného tkaniva, celkové poruchy, poruchy nervového systému a poruchy gastrointestinálneho traktu.

V údajoch po uvedení na trh tvoria reakcie z precitlivenosti spojené so záznamom podania tolperizónu asi 50 – 60 % hlásených prípadov. Väčšina týchto prípadov predstavuje nezávažné a spontánne odznievajúce stavy. Život ohrozujúce reakcie z precitlivenosti sú hlásené veľmi zriedkavo.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA TSO Verzia 19.0** | **Menej časté**  **(≥(≥1/1 000 až <1/100)** | **Zriedkavé**  **(≥(≥1/10 000 až <1/1 000)** | **Veľmi zriedkavé**  **(<1/10 000)** |
| Poruchy krvi a lymfatického systému |  |  | Anémia, lymfadenopatia |
| Poruchy imunitného systému |  | Hypersenzitívne reakcie\*, anafylaktické reakcie | Anafylaktický šok |
| Poruchy metabolizmu a výživy | Anorexia |  | Polydipsia |
| Psychické poruchy | Nespavosť, poruchy spánku | Znížená aktivita, depresia | Zmätenosť |
| Poruchy nervového systému | Bolesť hlavy, závrat, ospanlivosť | Poruchy pozornosti, tremor, epilepsia, hypestézia, parestézie, letargia |  |
| Poruchy oka |  | Rozostrené videnie |  |
| Poruchy ucha a labyrintu |  | Tinnitus, vertigo |  |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti |  | Angína pektoris, tachykardia, palpitácie | Bradykardia |
| Poruchy ciev | Hypotenzia | Návaly tepla |  |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína |  | Dyspnoe, epistaxa, tachypnoe |  |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Abdominálny dyskomfort, hnačka, sucho v ústach, dyspepsia, nauzea | Bolesť v epigastriu, zápcha, flatulencia, vracanie |  |
| Poruchy pečene a žlčových ciest |  | Mierne poškodenie pečene |  |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva |  | Alergická dermatitída, nadmerné potenie, svrbenie, žihľavka, vyrážka |  |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Svalová slabosť, myalgia, bolesť končatín | Dyskomfort končatín | Osteopénia |
| Poruchy obličiek a močových ciest |  | Enuréza, proteinúria |  |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Asténia, dyskomfort, únava | Pocit opitosti, pocit tepla, dráždivosť, smäd | Hrudníkový dyskomfort |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia |  | Zníženie krvného tlaku, zvýšenie bilirubínu v krvi, abnormálne pečeňové enzýmy, zníženie počtu krvných doštičiek, zvýšenie počtu bielych krviniek | Zvýšenie kreatinínu v krvi |

\*Počas postmarketingových skúseností boli hlásené nasledujúce reakcie (frekvencia nie je známa): angioedém (vrátane edému tváre, opuchu pier).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Symptómy predávkovania môžu zahŕňať somnolenciu, gastrointestinálne symptómy (nevoľnosť, vracanie, epigastrická bolesť), tachykardiu, hypertenziu, bradykinézu a vertigo. V závažných prípadoch boli hlásené záchvaty, útlm dýchania, apnoe a kóma.

Pre tolperizón neexistuje špecifické antidotum a odporúča sa začať so symptomatickou liečbou.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Myorelaxanciá, Iné centrálne pôsobiace myorelaxanciá, ATC kód: M03BX04

Mechanizmus účinku

Tolperizón je centrálne pôsobiace myorelaxans. Presný mechanizmus účinku tolperizónu nie je úplne známy.

Farmakodynamické účinky

Má vysokú afinitu k nervovému tkanivu, dosahujúc najvyššie koncentrácie v mozgovom kmeni, mieche a periférnom nervovom tkanive.

Najvýznamnejší účinok tolperizónu je jeho inhibičný vplyv na miechové reflexné dráhy. Tento účinok, spolu s inhibíciou zostupných kontrolných dráh, môže byť hlavným účinkom, pripísateľným terapeutickému prínosu tolperizónu.

Chemická štruktúra tolperizónu pripomína lidokaín. Podobne ako lidokaín má membránu stabilizujúci účinok a potláča elektrickú excitabilitu motorických neurónov a prednostne aferentných. Tolperizón potláča vstup sodíka do izolovanej nervovej bunky cez membránu v závislosti od dávky, a následne sa amplitúda a frekvencia akčných potenciálov znižuje.

Boli tiež dokázané inhibičné účinky na kalciové kanály závislé od napätia; čo poukazuje na to, že tolperizón môže okrem stabilizujúceho účinku na membránu znižovať aj uvoľňovanie transmiterov.

Tolperizón má aj isté slabé alfa-adrenergné antagonistické a anti-muskarínové vlastnosti.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť tolperizónu bola dokázaná pri spasticite po mozgovej príhode.

Výsledky randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdie (Stamenova, 2005) zahŕňajúcej 120 pacientov so spasticitou po mozgovej príhode odhalili štatisticky vysoko signifikantné zlepšenie spasticity po tolperizóne pri meraní Ashworthovou škálou, definovanej ako primárny cieľový parameter. Celkové zhodnotenie účinnosti pacientmi a skúšajúcimi potvrdilo nadradenosť tolperizónu nad placebom (p <0,001). Výsledky parametrov funkčných skúšok (vrátane modifikovaného Berthelovho indexu, schopnosti vykonávať rutinné aktivity a výdrže v chôdzi) tiež demonštrovali definitívnu tendenciu k lepšej účinnosti tolperizónu v porovnaní s placebom, avšak, stupeň štatistickej signifikantnosti nebol dosiahnutý.

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, porovnávacej štúdii zahŕňajúcej 48 pacientov s cerebrálnymi léziami (Feher, 1985) bola účinnosť tolperizónu podobná účinnosti baklofenu, čo sa týka zlepšenia v Barthelovom indexe, pričom tolperizón bol nadradený baklofenu pri zlepšení v škále hodnotenia motoriky Rivermead.

Dôkazy týkajúce sa prínosov terapie tolperizónom u pacientov so zvýšeným svalovým tonusom zapríčineným lokomotorickými ochoreniami, inými ako je spasticita po mozgovej príhode, zostali kontroverzné.

Hoci niektoré štúdie vykázali pozitívne výsledky v niektorých testovaných parametroch, iné štúdie zlyhali pri dokazovaní prínosov tolperizónu pri týchto stavoch.

Bezpečnostný profil tolperizónu bol dokázaný údajmi z klinických skúšaní u pacientov so zvýšeným svalovým tonusom inej etiológie.

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa tolperizón dobre absorbuje z tenkého čreva. Najvyššie plazmatické koncentrácie sa dosahujú o 0,5-1 hodiny po požití.

Distribúcia

Štúdie distribúcie u človeka odhalili, že objem distribúcie je 222,6±53,4 l. Zodpovedajúce Vd je 3,1±0,8 l/kg.

Štúdie s väzbou na plazmatické bielkoviny ukázali, že tolperizón sa v ľudskej plazme iba stredne viaže, 60 až 75 %.

Biotransformácia

Vďaka intenzívnemu first-pass metabolizmu je biologická dostupnosť látky asi 20 %. Jedlo s vysokým obsahom tuku zvyšuje biologickú dostupnosť perorálne podávaného tolperizónu približne o 100 % a zvyšuje maximálne plazmatické koncentrácie približne o 45 % v porovnaní so stavom nalačno, odďaľujúc čas dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácii približne o 30 minút.

Tolperizón sa intenzívne metabolizuje v pečeni a v obličkách. Hlavnou metabolickou cestou je oxidácia 4'-CH3 skupiny. Farmakologická účinnosť metabolitov nie je známa. Štúdia *in vitro* odhalila, že hlavným metabolitom je hydroxymetyltolperizón.

Eliminácia

Látka sa takmer výlučne vylučuje obličkami (viac ako 99 %) vo forme metabolitov v priebehu 24 hodín. Menej ako 0,1 % dávky vylúčenej v intaktnej forme, ktorá indikuje, že matabolizmus hrá dôležitú úlohu vo vylučovaní tolperizónium-chloridu. Celkový plazmatický klírens u ľudí je 1,9 ± 0,4 l/h/kg.

Vylučovací polčas po perorálnom podaní je približne 2,5 hodiny.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

U potkanov a králikov sa po perorálnom podaní 500 mg/kg, resp. 250 mg/kg telesnej hmotnosti objavila embryotoxicita. Tieto dávky sú však mnohonásobne vyššie ako odporúčané terapeutické dávky.

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

Jadro tablety:

monohydrát kyseliny citrónovej (E 330),

koloidný bezvodý oxid kremičitý (E 551),

kyselina steárová (E 570),

mastenec (E 553b),

mikrokryštalická celulóza (E 460),

kukuričný škrob,

monohydrát laktózy.

Obal tablety:

koloidný bezvodý oxid kremičitý (E 551),

oxid titaničitý (E 171),

makrogol 6000,

monohydrát laktózy,

hypromelóza.

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

* 1. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

* 1. **Druh obalu a obsah balenia**

PVC/Al blister, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 30 filmom obalených tabliet.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

H-1103 Budapešť

Maďarsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

63/0048/77-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 27. decembra 1977

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. mája 2007

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2020