



Tolperison - 1 A Pharma® 50 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Tolperison - 1 A Pharma® 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
1 Filmtablette enthält 50 mg Tolperisonhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 1,44 mg Lactose-Monohydrat.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM
Filmtablette

Weißer, runde Filmtablette mit der Prägung „50“ auf einer Seite

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete
Symptomatische Behandlung der Spastizität nach einem Schlaganfall bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
Dosierung
Nach ärztlicher Anweisung.

Soweit nicht anders verordnet, nehmen Erwachsene 3-mal täglich 1-3 Filmtabletten.

| Alter | Einzeldosis | Tagesgesamt-dosis |
|------------|---|--|
| Erwachsene | 1-3 Filmtabletten (entsprechend 50-150 mg Tolperisonhydrochlorid) | 3-9 Filmtabletten (entsprechend 150-450 mg Tolperisonhydrochlorid) |

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tolperison bei Kindern wurde nicht nachgewiesen.

Patienten mit Niereninsuffizienz
Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit Niereninsuffizienz vor. Bei der Anwendung in dieser Patientengruppe wurde eine höhere Zahl unerwünschter Ereignisse beobachtet. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wird deshalb eine individuelle Dosistitration unter engmaschiger Überwachung des Zustands des Patienten und der Nierenfunktion empfohlen. Die Anwendung von Tolperison bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion wird nicht empfohlen.

Patienten mit Leberinsuffizienz
Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit Leberinsuffizienz vor. Bei der Anwendung in dieser Patientengruppe wurde eine höhere Zahl unerwünschter Ereignisse beobachtet. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird deshalb eine individuelle Dosistitration unter engmaschiger Überwachung des Zustands des Patienten und der Leberfunktion empfohlen. Die Anwendung von Tolperison bei Patienten mit starker Einschränkung der Leberfunktion wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung
Es wird empfohlen, das Arzneimittel direkt nach den Mahlzeiten mit einem Glas Wasser einzunehmen.
Eine unzureichende Nahrungsaufnahme kann die Bioverfügbarkeit von Tolperison mindern.
Tolperison - 1 A Pharma ist für eine Langzeitanwendung geeignet.

4.3 Gegenanzeigen
Tolperison - 1 A Pharma darf nicht eingenommen werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Tolperison oder das chemisch verwandte Eperison oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei Myasthenia gravis
- in der Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Überempfindlichkeitsreaktionen
Die nach Markteinführung am häufigsten unter Behandlung mit Tolperison berichteten unerwünschten Arzneimittelreaktionen waren Überempfindlichkeitsreaktionen. Diese reichten von leichten Hautreaktionen bis hin zu schweren systemischen Reaktionen, einschließlich anaphylaktischem Schock. Die Symptome einer solchen Reaktion können Erythem, Exanthem, Urtikaria, Pruritus, Angioödem, Tachykardie, Hypotonie oder Dyspnoe umfassen.

Bei Frauen und bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen andere Arzneimittel oder mit bekannten Allergien kann das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen erhöht sein.
Bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Lidocain ist bei Anwendung von Tolperison aufgrund möglicher Kreuzreaktionen erhöhte Vorsicht geboten.

Patienten sind anzuweisen, auf mögliche Symptome einer Überempfindlichkeit zu achten und bei Auftreten solcher Symptome die Einnahme von Tolperison zu beenden und unverzüglich einen Arzt aufzusuchen.

Tolperison darf nach einer Überempfindlichkeitsreaktion auf diesen Wirkstoff nicht erneut angewendet werden.

Kinder
Obgleich umfangreiche klinische Erfahrungen mit dem Einsatz von Tolperison bei Kindern vorliegen, insbesondere bei der Behandlung der infantilen Zerebralparese, gibt es keine systematischen klinischen Studien zur Dosisfindung bei Kindern. Kindern sollte Tolperison - 1 A Pharma daher nicht verabreicht werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Studien zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit dem CYP2D6-Substrat Dextromethorphan zeigten, dass die gleichzeitige Gabe von Tolperison die Blutspiegel von Arzneimitteln erhöhen kann, die hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert werden. Hierzu zählen Thioridazin, Tolterodin, Venlafaxin, Atomoxetin, Desipramin, Dextromethorphan, Metoprolol, Nebivolol, Perphenazin.

In-vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen und Hepatozyten weisen nicht auf eine signifikante Inhibition oder Induktion anderer CYP-Isoenzyme (CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4) hin.

Nach der gleichzeitigen Anwendung von CYP2D6-Substraten und/oder anderen Arzneimitteln ist aufgrund der vielfältigen Abbauege von Tolperison nicht mit einer erhöhten Verfügbarkeit von Tolperison zu rechnen.

Die Bioverfügbarkeit von Tolperison ist verringert, wenn die Einnahme nicht in Verbindung mit einer Mahlzeit erfolgt. Es wird daher die regelmäßige Einnahme in Verbindung mit einer Mahlzeit empfohlen (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2).

Obwohl Tolperison zentral wirksam ist, besitzt es ein nur geringes Sedierungspotenzial. Bei gleichzeitiger Anwendung anderer zentral wirksamer Muskelrelaxanzien ist eine Dosisreduktion von Tolperison in Erwägung zu ziehen.

Da Tolperison über das Cytochrom-P450-Enzymsystem, insbesondere über CYP2D6 und CYP2C19, metabolisiert wird, ist eine Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln, die ebenfalls über dieses System metabolisiert werden, nicht aus-



Tolperison - 1 A Pharma® 50 mg Filmtabletten

zuschließen. Eine Dosisreduktion sollte jedoch in Betracht gezogen werden, wenn Tolperison gleichzeitig mit anderen zentral wirksamen Muskel-Relaxantien verabreicht wird.

Tolperison beeinflusst weder die kortikale Hirnfunktion noch die Wachsamkeit und kann daher zusammen mit Hypnotika, Sedativa und Tranquillizern verabreicht werden.

Basierend auf klinischen Studien kann der Schluss gezogen werden, dass Tolperison die Wirkung von nichtsteroidalen antiinflammatorischen Substanzen (NSAR) verstärkt.

Tolperison verstärkt die Wirkung von Nifluminsäure. Deshalb sollte bei gleichzeitiger Anwendung eine Dosisreduktion von Nifluminsäure oder anderen NSAR in Erwägung gezogen werden.

Tolperison verursacht weder eine somatische noch eine psychische Abhängigkeit.

Laut bisherigen Erfahrungen hat Tolperison keinen Einfluss auf die Ergebnisse von Laboruntersuchungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

Für Tolperison liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. In tierexperimentellen Studien zeigte Tolperison keine teratogenen Effekte. Ansonsten ist Tolperison nur ungenügend auf reproduktionstoxikologische Eigenschaften überprüft worden (siehe Abschnitt 5.3).

Tolperison - 1 A Pharma darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tolperison in die Muttermilch übertritt. Da jedoch insbesondere unter einer Dauertherapie mit Tolperison unerwünschte Wirkungen auf das gestillte Kind nicht auszuschließen sind, ist die Einnahme von Tolperison - 1 A Pharma während der Stillzeit kontraindiziert. Wenn eine Behandlung stillender Mütter mit Tolperison - 1 A Pharma erforderlich ist, muss abgestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Basierend auf dem pharmakodynamischen Profil von Tolperison und einer doppelblinden, randomisierten klinischen Prüfung mit Tolperison unter Anwendung von Tagesdosen von 150 und 450 mg, in der die Fahrtüchtigkeit von gesunden Probanden evaluiert wurde, kann der Schluss ge-

zogen werden, dass Tolperison weder sedierende Eigenschaften aufweist, noch die sensomotorische Reaktionszeit, noch die psychomotorische Leistung beeinflusst. Daher hat Tolperison keinen negativen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten, bei denen es unter Behandlung mit Tolperison zu Schwindel, Schläfrigkeit, Aufmerksamkeitsstörungen, Krampfanfällen, Verschwommensehen oder Muskelschwäche kommt, sollten ihren Arzt aufsuchen.

4.8 Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil tolperisonhaltiger Tabletten stützt sich auf Daten von mehr als 12.000 Patienten.

Diesen Daten entsprechend sind die am häufigsten von Nebenwirkungen betroffenen Systemorganklassen Haut und Unterhautzellgewebe, allgemeine Erkrankungen sowie neurologische und gastrointestinale Erkrankungen.

Bei den Nebenwirkungen nach Markteinführung machen Überempfindlichkeitsreaktionen etwa 50-60% der gemeldeten Fälle aus. Bei der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um nicht-schwerwiegende und selbstlimitierende Beschwerden. Lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen wurden nur sehr selten gemeldet.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Herzkrankungen

Selten: Tachykardie, Blutdruckabfall

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Schwindelgefühl, Schläfrigkeit

Selten: Kopfschmerzen, Schlafstörungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: abdominale Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz, Mundtrockenheit

Selten: Verstopfung, Diarrhoe, gastrointestinale Störungen

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einhergehend mit Erythem, Exanthem, Pruritus

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einhergehend mit Urtikaria, Dyspnoe, angioneurotisches Ödem und, in Einzelfällen, anaphylaktischem Schock

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Müdigkeit, Mattigkeit, Schwäche

Sehr selten: psychische Veränderungen in einem möglichen Zusammenhang mit Tolperison, Verwirrtheit

Allgemeine Erkrankungen

Selten: vermehrtes Schwitzen

Meist sind die oben genannten Beschwerden vorübergehend oder nehmen ab bzw. verschwinden bei Reduktion der Dosis.

Bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen ist Tolperison - 1 A Pharma abzusetzen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aus der Literatur sind 3 Einzelfälle von extremer Überdosierung gemeinsam mit anderen Arzneimitteln bekannt, welche zum Tod führten.

Die höchste bisher in klinischen Studien verabreichte Einzeldosis von Tolperison betrug 450 mg. Die höchste, in der Literatur berichtete Tagesdosis von 900 mg Tolperison, wurde ohne toxische Reaktionen vertragen.

In akuten Toxizitätsstudien nach oraler Verabreichung mit Tolperison wurden bei Tieren Ataxie, tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe und Atemlähmung bei Dosen höher als die maximal tolerierte Dosis beobachtet. Wahrscheinlich sind Symptome einer Überdosierung beim Menschen ähnlich.

Da kein spezielles Antidot im Falle einer Überdosierung bekannt ist, wird eine symptomatische Therapie zur Unterstützung der Atem- und Kreislauffunktion empfohlen.



Tolperison - 1 A Pharma® 50 mg Filmtabletten

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: zentral-wirkendes Muskelrelaxans/Myotonolytikum
ATC-Code: M03BX04

Tolperison gehört zur Stoffgruppe der Beta-Aminoketone. Es ist ein zentral wirksames Muskelrelaxans mit Eigenschaften ähnlich denen von Lokalanästhetika.

Der Wirkmechanismus von Tolperison ist nicht völlig bekannt.

Tolperison besitzt eine hohe Affinität zum Nervengewebe, wobei der Hirnstamm, das Rückenmark und das periphere Nervensystem die höchste Anreicherung aufweisen. Tolperison zeigt eine große Strukturähnlichkeit mit Lidocain und wirkt wie Lidocain über seine membranstabilisierende Aktivität („lidocaine like activity“). Tolperison reduziert dosisabhängig den Einstrom von Natriumionen durch isolierte Nervenmembranen, wobei sowohl die Amplitude als auch die Frequenz von Aktionspotentialen reduziert wird. Weiter wurde eine inhibitorische Wirkung auf spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle nachgewiesen, was den Schluss zulässt, dass Tolperison zusätzlich zu einem membranstabilisierenden Effekt auch die Freisetzung von Neurotransmittern reduziert.

Tolperison entfaltet seine Wirkung auf 3 Ebenen:

- peripher: Tolperison stabilisiert die Zellmembran von Neuronen und unterdrückt in der Folge die Amplitude und Frequenz von Aktionspotentialen. Damit werden pathologische periphere Schmerzimpulse, die von verschiedenen motorischen oder vegetativen Reflexen herrühren und zu einem erhöhten Muskeltonus führen, unterdrückt.
- zentral-spinal: Tolperison reduziert in dosisabhängiger Weise erhöhte mono- und polysynaptische Reflexe auf ein physiologisches Niveau. Dieser Effekt konnte gut in verschiedenen Tiernodellen nachgewiesen werden.
- zentral-reticular: Ein Missverhältnis zwischen supraspinal bahnenden und inhibitorischen Neuronenaktivitäten kann ebenfalls zu einer gesteigerten Reflexaktivität und erhöhtem Muskeltonus führen. Tolperison reduziert die reticulo-spinale Bahnung im Hirnstamm; eine Wirksamkeit bei experimentell induziertem Gamma-Rigor retikularen Ursprungs konnte nachgewiesen werden.

Der Mechanismus, der zu einer verstärkten Durchblutung führt, ist nach wie vor ungeklärt. Die Beteiligung von kalzium-

antagonistischen, gering ausgeprägten spasmolytischen und anti-adrenergen Effekten wird diskutiert.

Tolperisonhydrochlorid wirkt nicht auf die Erregungsübertragung an der motorischen Endplatte. Die neuromuskuläre Transmission bleibt erhalten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Tolperison beim Menschen mit radioaktiv markiertem ^{14}C -Tolperisonhydrochlorid zeigen folgende Ergebnisse:

- Tolperison wird nach oraler Verabreichung quantitativ (100 %ig) resorbiert. 1,5 Stunden nach Einnahme wird der maximale Serumspiegel erreicht.
- Tolperison unterliegt beim Menschen einer ausgeprägten „ersten Leberpassage“. Ca. 20 % der zugeführten Dosis erscheinen unverändert im Blutkreislauf.
- Tolperison wird in erheblichem Ausmaß in der Leber metabolisiert, wobei der primäre Abbauprozess über die Oxidation der 4'- CH_3 Seitenkette erfolgt. Es gibt keine Hinweise, dass die Metaboliten pharmakologisch aktiv sind.
- Beim Menschen wurden insgesamt 11 Metaboliten nachgewiesen und strukturanalytisch aufgeklärt.
- Tolperison und seine Metaboliten werden mit einer Halbwertszeit von durchschnittlich 2,5 Stunden innerhalb von 24 Stunden quantitativ renal eliminiert.

Fetteiche Mahlzeiten steigern die Bioverfügbarkeit von oral angewendetem Tolperison um etwa 100% und die Spitzenkonzentration im Plasma um etwa 45% im Vergleich zur Nüchtereinnahme. Die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration verschiebt sich um etwa 30 Minuten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten lassen keine potentielle Gefährdung für den Menschen erkennen. Bezüglich akuter Toxizität siehe Abschnitt 4.9.

Eine chronische Gabe von 200 mg/kg Körpergewicht pro Tag oral an Ratten führte zu fettiger Degeneration von Leber und Nebennierenmark.

In Embryotoxizitätsstudien an Ratte, Maus und Kaninchen zeigte Tolperison nach oraler Gabe keine teratogenen Effekte. Im maternal toxischen Dosisbereich kam es in einer Ratten- und Kaninchenstudie zu einer erhöhten Resorptionsrate, geringeren Fetengewichten und Ossifikationsverzögerungen bei den Feten. Fertilitätsstudien oder Peri-/Postnatalstudien wurden nicht durchgeführt.

Bisherige *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen zur Mutagenität mit Tolperisonhydrochlorid ergaben keine relevanten Hinweise auf genotoxisches Potential.

Langzeituntersuchungen zum tumorerzeugenden Potential mit Tolperisonhydrochlorid liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Betainhydrochlorid
mikrokristalline Cellulose
Crospovidon (Typ A)
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Macrogol 4000
Mannitol (Ph.Eur.)
Stearinsäure (Ph.Eur.)
Talkum
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 20, 24, 48, 50, 96 und 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
82041 Oberhaching
Telefon: 089/6138825-0
Telefax: 089/6138825-65
E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

61746.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
06.12.2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
02.05.2018



Tolperison - 1 A Pharma® 50 mg Filmtabletten

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig