1. Bezeichnung des Arzneimittels

Tolperison-HCl STADA® 50 mg Filmtabletten
Tolperison-HCl STADA® 150 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Tolperison-HCl STADA® 50 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 50 mg Tolperisonhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
1 Filmtablette enthält 1,44 mg Lactose-Monohydrat.

Tolperison-HCl STADA® 150 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 150 mg Tolperisonhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
1 Filmtablette enthält 5,4 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Tolperison-HCl STADA® 50 mg Filmtabletten
Weiße, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „50“ auf einer Seite und einem speziellen eingeprägten Code auf der anderen Seite.

Tolperison-HCl STADA® 150 mg Filmtabletten
Weiße, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „150“ auf einer Seite und einem speziellen eingeprägten Code auf der anderen Seite.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung der Spastizität nach einem Schlaganfall bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene
Die Tagesdosis beträgt 150 – 450 mg peroral aufgeteilt in 3 Einzeldosen, abhängig vom individuellen Bedarf des Patienten und der Verträglichkeit für den Patienten. Diese Dosierung kann ohne Dosisreduktion auch zur Langzeittherapie (mehrere Monate oder Jahre) angewendet werden.

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

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist eine Dosisänderung oder -reduktion nicht erforderlich; die empfohlenen Dosierungen sind gut verträglich.

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
Zum Einnehmen.

Es wird empfohlen, das Arzneimittel direkt nach den Mahlzeiten mit einem Glas Wasser einzunehmen. Eine unzureichende Nahrungsaufnahme kann die Bioverfügbarkeit von Tolperison mindern.

4.3 Gegenanzeigen

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

Bei Patienten, die bereits eine antihypertensive Therapie erhalten, muss die Behandlung sehr sorgfältig überwacht werden, da Tolperison gemäß klinischer Voruntersuchungen nach Einnahme einer Einzeldosis sowie auch bei einer Langzeittherapie zu einem vorübergehenden Blutdruckabfall von 10 – 30 mmHg führen kann.

Bei speziellen Patientengruppen, wie z. B. ältere Patienten, ist keine Verringerung oder Änderung der Dosierung erforderlich. Es können jedoch interindividuelle Unterschiede auftreten, die gegebenenfalls beachtet werden müssen und eine Individualisierung der Einnahme von Tolperison notwendig machen können.

Interindividuelle Unterschiede, die auf einer unterschiedlichen Metabolisierung beruhen, die vorwiegend in der Leber stattfindet, können bei allen Patientengruppen auftreten. Tolperison unterliegt einem ausgedehnten *First-pass*-Metabolismus und nur 20% der verabreichten Dosis erscheinen unverändert im Blut. Der Metabolismus ist NADPH-abhängig, da das Ausschalten dieses Coenzyms den Abbau von Tolperison vollständig verhindert. Es wurde gezeigt, dass *in vitro* sowohl P450-abhängige, wie auch P450-unabhängige mikrosomale Biotranformationsprozesse an der Verstoffwechselung von Tolperison beteiligt sind. Die Bildung des Hydroxymethyl-Metaboliten erwies sich als der durch P450 vermittelte Hauptabbauweg. CYP2D6 wurde im Stoffwechsel als Schlüsselenzym identifiziert, jedoch wurde auch eine Beteiligung von CYP2C19 und CYP1A2 festgestellt, allerdings zu einem geringeren Grad. Es wurde gezeigt, dass der P450-unabhängige Stoffwechselweg zu einem geringen Grad durch FMO3 vermittelt wird. Die ermittelten Metabolite und Hinweise aus Inhibitionsstudien deuten auf eine umfangreiche Beteiligung der vermutlich mikrosomalen Carbonyl-Reduktase beim Metabolismus von Tolperison hin.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Tolperison-HCl STADA® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Tolperison und Arzneimitteln, die für Begleiterkrankungen verschrieben wurden, beobachtet, die die Anwendung von Tolperison einschränken würden.

Tolperison wird jedoch über das Cytochrom-P450-Enzymsystem metabolisiert, insbesondere über CYP2D6. Daher sind Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die ebenfalls über dieses System metabolisiert werden, nicht auszuschließen.

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 Abbauwege 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 Tolpersion 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.

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

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

Zusätzlich zu den unter Abschnitt 4.4 beschriebenen Warnhinweisen zur Behandlung von Patienten, die bereits eine antihypertensive Therapie erhalten, sollte auf mögliche Interaktionen geachtet werden. Es gibt jedoch keine direkten Hinweise aus klinischen Untersuchungen. Basierend auf den bisherigen Daten hemmt Tolperison Reflexe über zwei Hauptmechanismen: zum einen durch Beeinflussung der Blockade Spannungs-abhängiger Natrium-Kanäle, zum anderen durch Beeinflussung der synaptischen Übertragung durch Hemmung von Natrium- und Calcium-Kanälen. Weitere Wirkmechanismen können jedoch nicht völlig ausgeschlossen werden (z. B. Wirkung über Alpha-Rezeptoren). Durch die direkte Hemmung der Na^+- und in einem geringeren Umfang auch der Ca^{2+}-Kanäle durch Tolperison unter experimentellen Bedingungen kann eine theoretisch bestehende Wechselwirkung nicht ausgeschlossen werden. Es liegen jedoch Berichte vor, gemäß denen eine Hemmung der Ca^{2+}-Kanäle im Vergleich zu der hemmenden Wirkung auf die Na^+-Kanäle im Allgemeinen bei höheren Konzentrationen eintritt. Der genaue Mechanismus und das Ausmaß möglicher Wechselwirkungen muss noch geklärt werden.

Tolperison-HCl STADA® verursacht weder eine somatische noch eine psychische Abhängigkeit.

Laut bisherigen Untersuchungen hat Tolperison-HCl STADA® keinen Einfluss auf die Ergebnisse von Laboruntersuchungen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
In tierexperimentellen Studien zeigte Tolperison keine teratogenen Effekte. Da keine Studien zur Anwendung beim Menschen verfügbar sind, darf Tolperison während der Schwangerschaft (insbesondere im ersten Trimenon) nur angewendet werden, wenn der zu erwartende therapeutische Nutzen eindeutig gegenüber dem Risiko für den Feten überwiegt.

Stillzeit
Da nicht bekannt ist, ob Tolperison in die Muttermilch übertritt, darf Tolperison-HCl STADA® während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Patienten, bei denen es unter Behandlung mit Tolpersion 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.

Die Nebenwirkungen von Tolperison-HCl STADA® sind vorübergehend und nehmen bei Verringerung der Dosis ab oder gehen ganz zurück.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Nervensystems
Gelegentlich: Schwindel, Schläfrigkeit.
Selten: Kopfschmerzen, Schlafstörungen.
Sehr selten: Verwirrtheit.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Gelegentlich: Bauchbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Mundtrockenheit.
Selten: Obstipation, Diarrhö, gastrointestinale Beschwerden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Selten: Vermehrtes Schwitzen.

Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich: Müdigkeit/Erschöpfung, Abgeschlagenheit, Schwäche.

Erkrankungen des Immunsystems
Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einhergehend mit Erythem, Exanthem, Pruritus, Blutdruckabfall und erhöhter Herzschlagfrequenz.
Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einhergehend mit Urtikaria, Dyspnoe, angioneurotischem Ödem (in Einzelfällen), anaphylaktischem Schock.
Beim Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion muss Tolperison-HCl STADA® abgesetzt werden.

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

Zur Überdosierung von Tolperison stehen nur begrenzt Daten zur Verfügung.

Tolperison hat eine große therapeutische Breite und in der Literatur finden sich Berichte über eine Einnahme von 600 mg Tolperison bei Kindern, ohne dass schwerwiegende toxische Effekte auftraten. Bei manchen Kindern führte die orale Gabe von 300 – 600 mg Tolperison täglich zu einer erhöhten Reizbarkeit.

Symptome einer Überdosierung können Somnolenz, gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, epigastrischer Schmerz), Tachykardie, Bluthochdruck, Bradykinesie und Schwindel beinhalten. In schweren Fällen wurde über Krampfanfälle, Atemdepression, Apnoe und Koma berichtet.
Es gibt kein spezielles Antidot für Tolperison, eine symptomatische Behandlung wird empfohlen und supportive Maßnahmen sollten getroffen werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere zentral wirkende Mittel
ATC-Code: M03BX04

Tolperison ist ein zentral wirksames Muskelrelaxans mit Eigenschaften ähnlich denen von Lokalanästhetika. Der Wirkungsmechanismus von Tolperison ist nicht völlig bekannt. Es besitzt eine hohe Affinität zu Nervengewebe, wobei der Hirnstamm, das Rückenmark und das periphere Nervensystem die höchste Anreicherung aufweisen. Tolperison zeigt eine Strukturähnlichkeit mit Lidocain und wirkt wie Lidocain über seine membranstabilisierende Aktivität. Tolperison reduziert dosisanhängig den Einstrom von Natriumionen durch isolierte Nervenmembranen, wobei sowohl die Amplitude, als

auch die Frequenz von Aktionspotentialen reduziert wird. Außerdem 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 Tiermodellen nachgewiesen werden.
- Zentral-retikulär
  Ein Missverhältnis zwischen supraspinal bahnenden und inhibitorischen Neuronenaktivitäten kann ebenfalls zu einer gesteigerten Reflexaktivität und einem erhöhten Muskeltonus führen. Tolperison reduziert die retikulo-spinale Bahnung im Hirnstamm; eine Wirksamkeit bei experimentell induziertem Gamma-Rigor retikulären Ursprungs konnte nachgewiesen werden.

Der Mechanismus, der zu einer verstärkten Durchblutung führt, ist nach wie vor ungeklärt. Die Beteiligung von Calcium-antagonistischen, leicht spasmolytischen und leicht anti-adrenergen Effekten wird diskutiert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Tolperison wird nach Einnahme gut aus dem Dünndarm resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird 0,5 – 1 Stunde nach Einnahme erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt aufgrund eines signifikanten *First-pass*-Metabolismus etwa 20%.

Metabolismus
Tolperison wird in erheblichem Ausmaß in der Leber und den Nieren metabolisiert. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Metabolite pharmakologisch aktiv sind.

In tierexperimentellen Studien zur Verteilung war eine relative Akkumulation von Tolperison im Diencephalon, in der Pons und der Medulla oblongata sowie in den Haupt-Eliminationsorganen wie Leber und Nieren zu beobachten.

Elimination
Tolperison und seine Metabolite werden fast ausschließlich über die Nieren ausgeschieden. 98% der verabreichten Dosis werden innerhalb von 24 Stunden über den Urin ausgeschieden. Weniger als 0,1% der Dosis werden in unveränderter Form eliminiert. Nach Einnahme wurde die Eliminationshalbwertszeit von Tolperison beim Menschen mit etwa 2 – 4 Stunden berechnet, es besteht eine große interindividuelle Variabilität.

Tolperison hat ein relativ großes Verteilungsvolumen (5 l/kg KG), die Gesamtplasmaclearance beträgt 1,9 ± 0,4 l/h/kg. Die Gesamtbindungsrate des Tolperisonracemats an menschliche Plasmaproteine beträgt 95%.

Nahrung steigert die Bioverfügbarkeit. Daher wird empfohlen, Tolperison-HCl STADA® nach den Mahlzeiten einzunehmen. Fettreiche Mahlzeiten steigern die Bioverfügbarkeit von oral angewendetem Tolperison um etwa 100% und die Spitzenkonzentration im Plasma um etwa 45% im Vergleich zur Nüchterneinnahme. Die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration verschiebt sich um etwa 30 Minuten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Studien zur akuten Toxizität führten hohe Dosen Tolperison zu Ataxie, tonisch-klonischen Krämpfen, Dyspnoe und Atemstillstand. Auf Basis tierexperimenteller Studien ist Tolperison nicht teratogen. Embryotoxische Effekte wurden bei Ratten mit 500 mg/kg und bei Kaninchen mit 250 mg/kg p.o. beobachtet. Diese Dosen waren um ein Vielfaches höher, als die beim Menschen angewandten Dosierungen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Betainhydrochlorid (USP), mikrokristalline Cellulose, Crospovidon (Typ A), Mannitol (Ph. Eur.), Stearinsäure (Ph. Eur.), Talkum.
Filmüberzug: Opadry II, weiß bestehend aus: Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 4000, Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Tolperison-HCl STADA® 50 mg Filmtabletten
5 Jahre

Tolperison-HCl STADA® 150 mg Filmtabletten
5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über + 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose, durchsichtige PVC/Al-Blisterpackung.

Tolperison-HCl STADA® 50 mg Filmtabletten
Originalpackung mit 20, 48 und 96 Filmtabletten.

Tolperison-HCl STADA® 150 mg Filmtabletten
Originalpackung mit 20, 50 und 100 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummern

74322.00.00
74323.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Mai 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
16. April 2014

10. Stand der Information

April 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin