

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tolpermyo 50 mg filmomhulde tabletten
Tolpermyo 150 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tolpermyo 50 mg filmomhulde tabletten
50 mg tolperisonhydrochloride per filmomhulde tablet.

Tolpermyo 150 mg filmomhulde tabletten
150 mg tolperisonhydrochloride per filmomhulde tablet.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Tolpermyo 50 mg filmomhulde tabletten
1,44 mg lactosemonohydraat per filmomhulde tablet.

Tolpermyo 150 mg filmomhulde tabletten
5,4 mg lactosemonohydraat per filmomhulde tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Tolpermyo 50 mg filmomhulde tabletten:

Witte, ronde filmomhulde tabletten, met aan de ene zijde de aanduiding 50 en aan de andere zijde een speciale code. Het breukoppervlak is wit.

Tolpermyo 150 mg filmomhulde tabletten:

Witte, ronde filmomhulde tabletten, met aan de ene zijde de aanduiding 150 en aan de andere zijde een speciale code. Het breukoppervlak is wit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van spasticiteit na een beroerte bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen:

De toediening van Tolpermyo filmomhulde tabletten moet volgens de individuele behoefte en tolerantie van de patiënt aangepast worden. De gebruikelijke dagelijkse dosering is 150-450 mg verdeeld over 3 doses oraal in te nemen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van tolperison bij kinderen zijn niet vastgesteld.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Ervaring bij patiënten met een nierfunctiestoornis is beperkt en er is een hogere frequentie van bijwerkingen waargenomen in deze patiëntengroep. Daarom wordt individuele titratie met een nauwlettende controle van de conditie en nierfunctie van de patiënt aanbevolen bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis. Het gebruik van tolperison wordt afgeraden bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Ervaring bij patiënten met een leverfunctiestoornis is beperkt en er is een hogere frequentie van bijwerkingen waargenomen in deze patiëntengroep. Daarom wordt individuele titratie met een nauwlettende controle van de conditie en leverfunctie van de patiënt aanbevolen bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis. Het gebruik van tolperison wordt afgeraden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Wijze van toediening

Het geneesmiddel dient na de maaltijd te worden ingenomen met een glas water.

Onvoldoende voedselopname kan de biologische beschikbaarheid van tolperison verminderen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor het chemisch vergelijkbare eperison of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Myasthenia gravis.
- Borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Tijdens postmarketingervaring met tolperison waren overgevoeligheidsreacties de vaakst gerapporteerde bijwerkingen. Overgevoeligheidsreacties varieerden van milde huidreacties tot ernstige systemische reacties inclusief anafylactische shock. Symptomen kunnen erytheem, huiduitslag, netelroos, jeuk, angio-oedeem, tachycardie, hypotensie of dyspneu omvatten.

Vrouwen, patiënten met overgevoeligheid voor andere geneesmiddelen of met een voorgeschiedenis van allergie kunnen een hoger risico lopen.

In geval van een bekende overgevoeligheid voor lidocaïne is verhoogde voorzichtigheid tijdens de toediening van tolperison in verband met mogelijke kruisreacties gerechtvaardigd.

Patiënten dienen waakzaam te blijven voor symptomen die passen bij overgevoeligheid en te stoppen met tolperison en onmiddellijk medisch advies in te winnen bij het optreden van dergelijke symptomen.

Tolperison mag niet opnieuw worden toegediend na een episode van overgevoeligheid voor tolperison.

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische geneesmiddelinteractie-onderzoeken met het CYP2D6-substraat dextromethorfan wijzen erop dat gelijktijdige toediening van tolperison de bloedspiegels kan verhogen van geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6, zoals thioridazine, tolterodine, venlafaxine, atomoxetine, desipramine, dextromethorfan, metoprolol, nebivolol en perfenazine.

In-vitro-experimenten in humane levermicrosomen en humane hepatocyten wezen niet op significante remming of inductie van andere CYP-iso-enzymen (CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4).

Verhoging van blootstelling aan tolperison wordt niet verwacht na gelijktijdige toediening van CYP2D6-substraten en/of andere geneesmiddelen als gevolg van de diversiteit van de metabole routes van tolperison.

De biologische beschikbaarheid van tolperison wordt verlaagd wanneer het wordt ingenomen zonder voedsel, daarom wordt consistente toediening in relatie tot maaltijden aanbevolen (zie ook rubrieken 4.2 en 5.2).

Hoewel tolperison een centraal werkende verbinding is, is het vermogen van tolperison om sedatie te veroorzaken laag. In het geval van gelijktijdige toediening met andere centraal werkende spierrelaxantia dient dosisverlaging van tolperison te worden overwogen.

Tolperison versterkt het effect van nifluminezuur. Daarom dient verlaging van de dosis van nifluminezuur of andere NSAID's te worden overwogen in geval van gelijktijdige toediening.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Bij dierproeven werden geen teratogene effecten van tolperison aangetoond. Omdat er geen resultaten van onderzoek op mensen voorhanden zijn en er slechts een beperkt aantal casusbeschrijvingen in verband met het gebruik van tolperison tijdens de zwangerschap beschikbaar zijn, kan Tolpermyo filmomhulde tabletten tijdens de zwangerschap enkel gebruikt worden (voornamelijk in het eerste trimester van de zwangerschap) indien de verwachte voordelen eenduidig opwegen tegen het eventuele risico voor de foetus.

Borstvoeding:

Wegens het ontbreken van gegevens betreffende de overgang van tolperison in de moedermelk, is het gebruik van tolperison tijdens de borstvoeding gecontra-indiceerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tolpermyo heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten die duizeligheid, slaperigheid, aandachtsstoornis, epilepsie, wazig zicht of spierzwakte ondervinden terwijl zij tolperison gebruiken, dienen hun arts te raadplegen.

4.8 Bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel van tabletten die tolperison bevatten, wordt ondersteund door gegevens over meer dan 12.000 patiënten. Conform deze gegevens zijn de vaakst betrokken systeem/orgaanklassen huid- en onderhuidaandoeningen, algemene aandoeningen, zenuwstelselaandoeningen en maagdarmsstelselaandoeningen.

In postmarketinggegevens vertegenwoordigen overgevoeligheidsreacties in samenhang met toediening van tolperison ongeveer 50-60% van de gerapporteerde gevallen. De meerderheid van de gevallen betreft niet-ernstige en zelfbeperkende aandoeningen. Levensbedreigende overgevoeligheidsreacties worden zeer zelden gerapporteerd.

De frequentie van bijwerkingen wordt gerangschikt volgens onderstaande overeenkomst:

Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Onderstaande tabel toont de bijwerkingen volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen met hun frequenties.

Systeem/orgaanklasse	Soms	Zelden	Zeer zelden
<i>Bloed- lymfestelselaandoeningen</i> en			Anemie Lymfadenopathie
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>		Overgevoeligheids- reactie Anafylactische reactie	Anafylactische shock
<i>Voedings- stofwisselingsstoornissen</i> en	Anorexia		Polydipsie
<i>Psychische stoornissen</i>	Slapeloosheid Slaapstoornissen	Verminderde activiteit Depressie	Verwardheid

<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Hoofdpijn Duizeligheid Slaperigheid	Aandachtsstoornis Tremor Stuipen Gevoelsuitval Zintuigelijke stoornissen Lethargie	
<i>Oogaandoeningen</i>		Gezichtsstoornis	
<i>Evenwichtsorgaan- ooraandoeningen</i> en		Tinnitus Vertigo	
<i>Hartaandoeningen</i>		Angina pectoris Tachycardia Palpitatie Bloeddrukverlaging	Bradycardia
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Hypotonie	Blozen	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen</i>		Dyspneu Neusbloeding Tachypneu	
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Buikpijn Diarree Droge mond Dyspepsie Misselijkheid	Epigastrische pijn Obstipatie Abdominale distensie Overgeven	
<i>Lever- en galaandoeningen</i>		Lichte leverbeschadiging	
<i>Huid- onderhuidaandoeningen</i> en		Allergische dermatitis Overvloedige transpiratie Jeuk Netelroos Huiduitslag	
<i>Nier- urinegewaandoeningen</i> en		Enuresis Proteïnurie	
<i>Skeletspierstelsel- bindweefsel- aandoeningen</i> en	Spierszwakte Myalgie Pijn in armen en benen	Last van armen en benen	Osteopenie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Asthenie (zwakte) Malaise Vermoeidheid	Gevoel van dronkenschap Gevoel van warmte Irritabiliteit Gevoel van dorst	Pijn op de borst
<i>Onderzoeken</i>		Stijging bilirubine Afwijkingen leverenzymen Afname aantal trombocyten Toename aantal witte bloedlichaampjes	Verhoogde creatinine

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands bijwerkingen centrum, Lareb: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen bij overdosering kunnen zijn: somnolentie, gastro-intestinale symptomen (nausea, braken, epigastrische pijn), tachycardie, hypertensie, bradykinesie en vertigo. In ernstige gevallen werden insulten, onderdrukte ademhaling, apneu en coma gemeld.

Er is geen speciaal antidotum voor tolperison en symptomatische behandeling wordt aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: centraal werkende spierrelaxantia ATC code: M03B X04

Tolperison is een centraal werkende spierontspanner. Het precieze werkingsmechanisme is onbekend. Tolperison bindt met een hoge affiniteit aan het zenuwweefsel, en bereikt de hoogste waarden in de hersenstam, het ruggenmerg en de perifere zenuwen.

Het belangrijkste effect van tolperison is de remming van de reflexbogen. Vermoedelijk is de therapeutische werkzaamheid van tolperison te wijten aan dit effect en aan de remming van de dalende banen.

De chemische structuur van tolperison is zeer vergelijkbaar met die van lidocaïne. Net als dit lokale anestheticum bezit tolperison ook een membraanstabilerend effect en vermindert het de prikkelbaarheid van primaire afferenten en motorische neuronen. Tolperison remt op dosis-afhankelijke wijze de spanningsgevoelige natriumkanalen, waardoor aldus de amplitude en frequentie van het actiepotentiaal verlaagt. (Dit effect is het sterkst in de neuronen van de achterste hoorn van het ruggenmerg.)

Daarnaast heeft tolperison een remmend effect op de spanningsgevoelige calciumkanalen, waardoor de transmitterafgifte uit de primaire afferenten verminderd kan zijn.

Tenslotte is tolperison een zwakke alfa-adrenergische antagonist en heeft het een antimuscarinisch effect.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De absorptie van oraal toegediende tolperison van de dunne darm is goed. Pieklasmaconcentraties worden waargenomen 0,5-1,5 uur na de orale inname. De biologische beschikbaarheid is ongeveer 20% door het significante first-pass metabolisme.

Een vetrijke maaltijd verhoogt de biologische beschikbaarheid van oraal toegediende tolperison met ongeveer 100% en verhoogt de pieklasmaconcentratie met ongeveer 45% in vergelijking met een nuchtere toestand, waardoor de tijd tot de piekconcentratie met ongeveer 30 minuten wordt vertraagd.

Tolperison wordt uitgebreid in de lever en de nieren gemetaboliseerd. Eliminatie vindt plaats via de nieren, bijna uitsluitend (bij meer dan 99%) in de vorm van metabolieten.

De farmacologische werking van de metabolieten is onbekend.

De eliminatiehalfwaardetijd na intraveneuze toediening is ongeveer 1,5 uur, terwijl deze na orale toediening ongeveer 2,5 uur is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Embryotoxische variaties werden waargenomen bij ratten bij 500 mg / kg lichaamsgewicht en bij konijnen bij 250 mg / kg lichaamsgewicht bij orale doses. Deze doses zijn vaak hoger dan het toegepaste humane dosis-bereik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tolpermyo 50 mg filmomhulde tabletten:

Tabletkern: betaïnehydrochloride, microkristallijn cellulose, mannitol, crospovidon, stearinezuur, talk

Omhuiling: Opadry II wit (lactosemonohydraat, hypromellose, titaandioxide, macrogol 4000)

Tolpermyo 150 mg filmomhulde tabletten:

Tabletkern: betaïnehydrochloride, microkristallijn cellulose, mannitol, crospovidon, stearinezuur, talk

Omhuiling: Opadry II wit (lactosemonohydraat, hypromellose, titaandioxide, macrogol 4000)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Tolpermyo 50 mg filmomhulde tabletten

- PVC/aluminium blisterverpakking en doosje: 5 jaar.
- PP plastic-fles: 3 jaar.

Tolpermyo 150 mg filmomhulde tabletten

- PVC/aluminium blisterverpakking en doosje: 5 jaar.
- PP plastic-fles: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Tolpermyo 50 mg en 150 mg filmomhulde tabletten, PVC/Aluminium blisterverpakking

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Tolpermyo 50 mg en 150 mg filmomhulde tabletten, PP Plastic fles

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tolpermyo 50 mg filmomhulde tabletten

20, 30, 50 en 100 filmomhulde tabletten in PVC/aluminium blisterverpakking en doosje.
200 filmomhulde tabletten in witte PP plastic-fles met een witte LDPE dop.

Tolpermyo 150 mg filmomhulde tabletten

20, 30, 50 en 100 filmomhulde tabletten in PVC/aluminium blisterverpakking en doosje.
200 filmomhulde tabletten in witte PP plastic-fles met een witte LDPE dop.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Will-Pharma B.V.
Beechavenue 6
1119PT Schiphol-Rijk
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tolpermyo 50 mg filmomhulde tabletten	RVG 115493
Tolpermyo 150 mg filmomhulde tabletten	RVG 115494

9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING// HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 september 2015
Datum van laatste verlenging: 15 september 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 14 juni 2023.