1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mydocalm®
50 mg, Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff
1 Filmtablette enthält 50 mg Tolperisonhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Lactose
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

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 bis 3 Filmtabletten.

Einzeldosis: 1 bis 3 Filmtabletten
(entsprechend 50 bis 150 mg Tolperisonhydrochlorid)
Tagesgesamtdosis: 3 bis 9 Filmtabletten
(entsprechend 150 bis 450 mg Tolperisonhydrochlorid)

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tolperison bei Kindern wurden 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.
Mydocalm ist für eine Langzeitanwendung geeignet.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Tolperison 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 anaphylaktischer 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.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel-Interaktionen sind bisher nicht beobachtet worden.

Da jedoch Tolperison über das Cytochrom P450 Enzymsystem, insbesondere über CYP2D6 metabolisiert wird, ist eine Wechselwirkung mit anderen 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 Tolperison zentral wirksam ist, besitzt es nur geringes Sedierungspotential. Bei gleichzeitiger Anwendung anderer zentral wirksamer Muskelrelaxantien 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 nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Substanzen (NSAR) verstärkt.

Mydocalm verursacht weder eine somatische noch eine psychische Abhängigkeit.

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Tolperison liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. In tierexperimentellen Studien zeigte Mydocalm keine teratogenen Effekte. Ansonsten ist Mydocalm nur ungenügend auf reproduktionstoxikologische Eigenschaften überprüft worden (siehe Abschnitt 5.3).
Mydocalm darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

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

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

Basierend auf dem pharmakodynamischen Profil von Mydocalm 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 gezogen 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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden üblicherweise folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde gelegt:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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.

Überempfindlichkeitserscheinungen
Gelegentlich treten Überempfindlichkeitsreaktionen an der Haut (z. B. Rötung,
Juckreiz, Exanthem) oder leichte allergische Allgemeinreaktionen (z. B. Urticaria, Flush, angioneurotisches Ödem) auf.
Selten kommt es zu ausgeprägten allergischen Allgemeinreaktionen (z. B. Dyspnoe, Bronchospasmus, Übelkeit, Stuhldrang, Blutdruckabfall).
Sehr selten kann eine schwere allergische Allgemeinreaktion bis hin zum
anaphylaktischen Schock vorkommen.

Psychische Reaktionen
Sehr selten wurden Verwirrtheit u. a. psychische Veränderungen in einem möglichen Zusammenhang mit Mydocalm beschrieben. Einzelfallmeldungen, wie z. B. Schlafstörung, Depression, Konzentrationsstörung, liegen vor.

Nervensystem
Gelegentlich tritt Schwindelgefühl auf.
Gelegentlich werden Kopfschmerzen beobachtet.

Herz
Selten kann es zu einer Tachykardie kommen.

Magen-Darm-Trakt
Gelegentlich kommen Mundtrockenheit, Oberbauchschmerzen, Übelkeit oder
Durchfall vor.

Muskel- und Skelettsystem
Selten wurde Muskelschwäche berichtet.

Sonstige
Selten tritt vermehrtes Schwitzen oder Blutdruckabfall auf.

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

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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Zentralwirkendes Muskelrelaxans / Myotonolytikum
ATC-Code: M03BX04

Tolperison gehört zur Stoffgruppe der ß-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 zu 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 her-

rühren 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-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 reticularen Ursprungs konnte nachgewiesen werden.

Der Mechanismus, der zu einer verstärkten Durchblutung führt, ist nach wie vor ungeklärt. Die Beteiligung von calciumantagonistischen, gering ausgeprägten spasmolytischen und anti-andrenergen 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 Mydocalm beim Menschen mit radioktiv 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 erschienen 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 Metabolite nachgewiesen und strukturanalytisch aufgeklärt.
- Tolperison und seine Metabolite werden mit einer Halbwertszeit von durchschnittlich 2,5 h innerhalb von 24 h quantitativ renal eliminiert.

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

Präklinische Daten lassen keine potentielle Gefährdung für Menschen erkennen. Bezüglich akuter Toxizität siehe Abschnitt 4.9.
Eine chronische Gabe von 200 mg/kg KG/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 der 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 ein genotoxisches Potential. Langzeituntersuchungen zum Tumor erzeugenden Potential mit Tolperisonhydrochlorid liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Makrogol 6000
Mikrokristalline Cellulose
Stearinsäure
Talkum
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Trocken und nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen zu 24 (N1), 48 (N2), 96 (N3) 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

Strathmann GmbH & Co. KG
Postfach 610425
22424 Hamburg
Telefon: 040/55 90 5-0
Telefax: 040/55 90 5-100
E-Mail: VL.Strathmann.Info@dermapharm.com
Internet: www.strathmann.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

3001940.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

21.12.2005

10. STAND DER INFORMATIONEN

Oktober 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig