

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tolperis VP, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg tolperyzonu chlorowodoru (*Tolperisoni hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletki powlekana zawiera 112 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe spastyczności poudarowej u pacjentów dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Dośćnie, średnia dawka dobową to 150 do 450 mg, w trzech dawkach podzielonych, zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem i tolerancją pacjenta.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Doświadczenie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone i w tej grupie pacjentów obserwowano większą częstość występowania działań niepożądanych. Dlatego u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się indywidualne stopniowe zwiększanie dawki połączone ze ścisłym monitorowaniem stanu pacjenta i czynności nerek. Stosowanie tolperyzonu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Doświadczenie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone i w tej grupie pacjentów obserwowano większą częstość występowania działań niepożądanych. Dlatego u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się indywidualne stopniowe zwiększanie dawki połączone ze ścisłym monitorowaniem stanu pacjenta i czynności wątroby. Stosowanie tolperyzonu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tolperyzonu u dzieci.

Sposób podawania

Do podawania doustnego.

Produkt leczniczy należy przyjmować po posiłkach, popijając szklanką wody.

Niedostateczna ilość spożytego pokarmu może zmniejszyć dostępność biologiczną tolperyzonu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną (tolperyzon) lub na podobny pod względem budowy chemicznej eperyzon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Miastenia;
- Karmienie piersią.

Względne przeciwwskazania:

- Ciąża, szczególnie w pierwszym trymestrze (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu tolperyzonu do obrotu najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje nadwrażliwości. Reakcje nadwrażliwości miały nasilenie od łagodnych reakcji skórnych do ciężkich reakcji ogólnoustrojowych, w tym wstrząsu anafilaktycznego. Objawy mogą obejmować zaczerwienienie skóry, wysypkę, pokrzywkę, świąd, obrzęk naczynioruchowy, tachykardię, niedociśnienie tętnicze lub duszność.

Kobiety, pacjenci z nadwrażliwością na inne leki lub z alergią w wywiadzie mogą być w grupie podwyższonego ryzyka.

W przypadku znanej nadwrażliwości na lidokainę, należy zachować zwiększoną ostrożność podczas stosowania tolperyzonu z powodu możliwych reakcji krzyżowych.

Pacjentom należy doradzić, aby zachowali czujność w celu ewentualnego wykrycia objawów nadwrażliwości. W przypadku wystąpienia takich objawów, należy natychmiast zaprzestać stosowania tolperyzonu i zasięgnąć porady lekarza.

Po wystąpieniu epizodu nadwrażliwości na tolperyzon, nie wolno go ponownie stosować.

Produkt Tolperis VP zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania farmakokinetyczne dotyczące interakcji z wykorzystaniem deksmetorfanu – substratu izoenzymu CYP2D6 wskazują, że jednoczesne stosowanie tolperyzonu może zwiększać stężenie we krwi produktów leczniczych, które są metabolizowane głównie przez izoenzym CYP2D6, takich jak tiorydazyna, tolterodyna, wenlafaksyna, atomoksetyna, dezypramina, deksmetorfan, metoprolol, nebiwolol, perfenazyna.

Doświadczenia *in vitro* wykonane na ludzkich mikrosomach wątrobowych i hepatocytach nie sugerują znaczącego zahamowania ani indukcji innych izoenzymów CYP (CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4).

Nie oczekuje się wzrostu ekspozycji na tolperyzon po jednoczesnym zastosowaniu z substratami CYP2D6 i (lub) innymi produktami leczniczymi ze względu na różnorodność szlaków metabolicznych tolperyzonu.

Dostępność biologiczna tolperyzonu zmniejsza się, jeżeli jest on przyjmowany poza posiłkami. Dlatego zaleca się przyjmowanie tolperyzonu w czasie posiłku (patrz także punkty 4.2 i 5.2).

Pomimo, iż tolperyzon jest substancją działającą na ośrodkowy układ nerwowy, jego potencjał do wywoływania sedacji jest niski. W przypadku jednoczesnego stosowania z innymi lekami zwiotczającymi mięśnie działającymi ośrodkowo, należy rozważyć zmniejszenie dawki tolperyzonu.

Tolperyzon nasila działanie kwasu niflumowego, dlatego też w przypadku jednoczesnego stosowania należy rozważyć zmniejszenie dawki kwasu niflumowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, jeżeli są stosowane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego tolperyzonu. Jednak ze względu na brak wystarczających danych klinicznych, produktu leczniczego Tolperis VP nie należy stosować w okresie ciąży (szczególnie w pierwszym trymestrze), chyba że bilans spodziewanych korzyści uzasadnia potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Ze względu na brak informacji czy tolperyzon przenika do mleka kobiet karmiących piersią, istnieje przeciwwskazanie do stosowania produktu leczniczego Tolperis VP w okresie laktacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tolperis VP nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których podczas stosowania tolperyzonu wystąpią zawroty głowy, senność, zaburzenia koncentracji, padaczka, zaburzenia widzenia lub osłabienie mięśni, powinni skonsultować się z lekarzem.

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa stosowania tabletek zawierających tolperyzon jest poparty danymi uzyskanymi od ponad 12 000 pacjentów. Zgodnie z powyższymi danymi, najczęściej wymieniane układy narządowe to zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia ogólne, zaburzenia neurologiczne oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Według danych uzyskanych po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu, reakcje nadwrażliwości związane z podawaniem tolperyzonu odpowiadają za około 50-60% zgłaszanych przypadków. Większość przypadków ma charakter łagodnych i samoistnie ustępujących schorzeń. Bardzo rzadko zgłaszane są reakcje nadwrażliwości zagrażające życiu.

Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób:

Bardzo często ($\geq 1/10$),

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Poniższa tabela systematyzuje działania niepożądane w oparciu o klasyfikację układów i narządów MedDRA wraz z częstością występowania tych działań:

Klasyfikacja układów i narządów	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			anemia, powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcja nadwrażliwości*, reakcja anafilaktyczna	wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	brak łaknienia		polidypsja (zwiększone pragnienie)
Zaburzenia psychiczne	bezsenność, zaburzenia snu	obniżona aktywność, depresja	splątanie
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy, senność	zaburzenia uwagi, drżenie, padaczka, hipestezja (zmniejszenie reakcji na bodźce), parestezje, letarg	
Zaburzenia oka		nieostre widzenie	
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne, zawroty głowy	
Zaburzenia serca		dławica piersiowa, tachykardia, kołatanie serca	bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	hipotensja	wypieki	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność, krwawienie z nosa, przyspieszony oddech	
Zaburzenia żołądka i jelit	uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, biegunka, uczucie suchości w jamie ustnej, dyspepsja, nudności	ból brzucha, zaparcia, wzdęcia, wymioty	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		łagodne uszkodzenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		alergiczne zapalenie skóry, nadmierna potliwość, świąd, pokrzywka, wysypka	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		mimowolne oddawanie moczu, białkomocz	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	osłabienie mięśniowe, ból mięśniowy, bóle kończyn	uczucie dyskomfortu w kończynach	osteopenia (utrata masy kostnej)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie, uczucie dyskomfortu, zmęczenie	uczucie bycia nietrzeźwym, uczucie gorąca, pobudliwość, pragnienie	uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne		zmniejszone ciśnienie krwi, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zaburzenia aktywności enzymów wątrobowych, zmniejszona liczba płytek krwi, zwiększona liczba leukocytów	zwiększone stężenie kreatyniny we krwi

*Po wprowadzeniu tolperyzonu w tabletkach do obrotu zgłaszano następujące reakcje (częstość nieznana): obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk twarzy, warg).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania mogą obejmować senność, objawy żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu), tachykardię, nadciśnienie, bradykinezę i układowe zawroty głowy. W ciężkich przypadkach zgłaszano napady drgawkowe, depresję oddechową, bezdech i śpiączkę. Nie ma swoistego antidotum na tolperyzon, zaleca się leczenie objawowe.

Jak opisano w literaturze, dawki doustne nawet 600 mg mogą być podane dzieciom bez wywołania ciężkich objawów toksycznych. W niektórych przypadkach po doustnym podaniu dzieciom dawek 300 do 600 mg na dobę zaobserwowano pobudliwość.

W przedklinicznych badaniach toksyczności ostrej duże dawki wywoływały ataksję, napady toniczno-kloniczne, duszność oraz zaburzenie czynności dróg oddechowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zwiotczające mięśnie działające ośrodkowo;
kod ATC: M 03 BX 04.

Mechanizm działania

Tolperyzon jest lekiem zmniejszającym napięcie mięśni działającym ośrodkowo. Dokładny mechanizm działania tolperyzonu nie jest w pełni poznany.

Działanie farmakodynamiczne

Wykazuje on duże powinowactwo do tkanki nerwowej osiągając największe stężenia w pniu mózgu, rdzeniu kręgowym i tkance nerwów obwodowych.

Najważniejszym działaniem tolperyzonu jest jego hamujące działanie na czynność odruchową rdzenia kręgowego. Działanie to wraz z hamującym działaniem na drogi zstępujące rdzenia kręgowego może być głównym działaniem przypisywanym leczniczej przydatności tolperyzonu.

Struktura chemiczna tolperyzonu przypomina strukturę lidokainy. Tak jak lidokaina stabilizuje on błonę komórkową oraz zmniejsza pobudliwość elektryczną neuronów ruchowych i włókien czuciowych. Tolperyzon działa hamująco w sposób zależny od dawki na kanały wapniowe napięciowo-zależne, w wyniku czego obniża amplitudę i częstotliwość potencjałów czynnościowych.

Wykazano działanie hamujące na kanały wapniowe napięciowo-zależne; co wskazuje na to, iż obok działania stabilizującego błonę komórkową neuronów tolperyzon może również zmniejszać uwalnianie przekazników.

Tolperyzon wykazuje również małe właściwości antagonistyczne w stosunku do receptorów alfa-adrenergicznych i muskarynowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność tolperyzonu została udowodniona u pacjentów ze spastycznością poudarową. Wyniki podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania klinicznego z randomizacją z udziałem 120 pacjentów ze spastycznością poudarową (Stamenova, 2005), wykazały statystycznie bardzo znaczącą poprawę stanu pacjentów (redukcja spastyczności) po zastosowaniu tolperyzonu, mierzoną przy pomocy skali Ashworth i zdefiniowaną jako pierwszorzędowy punkt końcowy. Ogólna ocena skuteczności dokonana przez pacjentów i badaczy potwierdziła wyższość tolperyzonu nad placebo ($p < 0,001$). Wyniki testów parametrów czynnościowych (w tym zmodyfikowana skala Barthel, zdolność do wykonywania czynności rutynowych i poruszania się pieszo) również wykazały zdecydowanie większą skuteczność tolperyzonu w porównaniu z zastosowaniem placebo, jednak poziom istotności statystycznej nie został osiągnięty.

W podwójnie zaślepionym badaniu porównawczym z randomizacją z udziałem 48 pacjentów ze spastycznością związaną z uszkodzeniem mózgu (Feher, 1985), skuteczność tolperyzonu była podobna do skuteczności baklofenu odnośnie poprawy mierzonej w skali Barthel, ale tolperyzon był bardziej skuteczny niż baklofen odnośnie poprawy mierzonej w skali Rivermead Motor Assessment (Ocena Motoryczna Rivermead).

Dowody dotyczące korzyści związanych ze stosowaniem tolperyzonu w leczeniu pacjentów ze zwiększonym napięciem mięśniowym spowodowanym chorobami narządu ruchu innymi niż spastyczność poudarowa są nadal kontrowersyjne. Chociaż niektóre badania wykazały pozytywne wyniki w zakresie niektórych badanych parametrów, inne badania nie wykazały korzyści stosowania tolperyzonu w takich warunkach. Profil bezpieczeństwa tolperyzonu powstał na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych z udziałem pacjentów ze zwiększonym napięciem mięśniowym o różnej etiologii.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym tolperyzon jest dobrze wchłaniany z jelita cienkiego. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga od 0,5 do 1,5 godziny od przyjęcia. Wskutek wzmożonego efektu pierwszego przejścia biodostępność produktu leczniczego wynosi około 20 %.

Spożycie posiłku o dużej zawartości tłuszczu zwiększa dostępność biologiczną doustnie podanego tolperyzonu o ok. 100% i zwiększa maksymalne stężenie w osoczu o ok. 45% w porównaniu z podaniem na czczo, wydłużając czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego o ok. 30 minut.

Metabolizm

Tolperyzon jest intensywnie metabolizowany w wątrobie i nerkach. Farmakologiczne działanie metabolitów nie jest znane.

Eliminacja

Wydalany jest prawie wyłącznie w moczu (ponad 99 %) w postaci metabolitów.

Okres półtrwania produktu leczniczego po podaniu dożylnym wynosi około 1,5 godziny, po podaniu doustnym około 2,5 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

U szczurów i królików wystąpiła embriotoksyczność po doustnym podaniu dawek odpowiednio 500 mg/kg masy ciała oraz 250 mg/kg masy ciała. Jednakże dawki te wielokrotnie przekraczają zalecane dawki terapeutyczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Maltodekstryna

Fumarowy kwas

Talk (E 553b)

Magnezu stearynian

Otoczka:

Eudragit E 100

Fumarowy kwas

Talk (E 553b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu pojemnika: 90 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik HDPE o pojemności 30 ml, zamknięty zakrętką z PP ze środkiem pochłaniającym wilgoć i pierścieniem gwarancyjnym w tekturowym pudełku.

Każde opakowanie zawiera 30 lub 90 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9597

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

30.09.2002 r.

26.06.2007 r.

21.07.2008 r.

21.09.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO