

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TOLKİMADO 50 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tolperison hidroklorür 50 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 44 mg (inek sütü kaynaklı)

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Beyaz-beyazımsı renkte, tek yüzü "T50" baskılı yuvarlak film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TOLKİMADO 50 mg film kaplı tablet,

- İnme sonrası erişkinlerde spastisitenin semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinlerde:

Toplam günlük doz hastanın bireysel ihtiyaçları ve toleransına göre, 3 eşit doza bölünmüş, 150–450 mg'dır.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir. Tablet(ler) çiğnenmeden bütün olarak 1 bardak su ile birlikte yutulmalıdır. Yemeklerden sonra alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda sınırlı deneyim mevcuttur. Bu hasta grubunda kullanıldığında, daha fazla sayıda advers olay gözlenmiştir. Bu nedenle, orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, hastanın durumu ve böbrek fonksiyonunun yakın takibi ile bireysel doz titrasyonu önerilmektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda tolperison kullanımı önerilmez.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda sınırlı deneyim mevcuttur. Bu hasta grubunda kullanıldığında, daha fazla sayıda advers olay gözlenmiştir. Bu nedenle, orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, hastanın durumu ve karaciğer fonksiyonunun yakın takibi ile bireysel doz titrasyonu önerilmektedir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda tolperison kullanımı önerilmez.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda ilacın güvenliliği ve etkililiği bilinmemektedir ve kullanılmaması önerilir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz değişikliği veya azaltma gerekli değildir; önerilen dozlar iyi tolere edilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

TOLKİMADO,

- Etkin madde tolperison hidroklorür veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,,
- Myastenia gravis hastalığı olanlarda,
- Laktasyonda,
- Gebeliğin ilk trimesterinde (bkz. Bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon) kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık reaksiyonu

Tolperison ile en sık bildirilen pazarlama sonrası advers ilaç reaksiyonları, aşırı duyarlılık

reaksiyonları olmuştur. Bunlar, hafif cilt reaksiyonlarından, anafilaktik şok da dahil olmak üzere şiddetli sistemik reaksiyonlara kadar değişmektedir. Böyle bir reaksiyonun semptomları eritem, döküntü, ürtiker, kaşıntı, anjiyoödem, taşikardi, hipotansiyon veya dispneyi içerebilir. Kadınlarda, diğer tıbbi ürünlere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda veya alerji tanısı konulmuş hastalarda, aşırı duyarlılık reaksiyon riski artabilir.

Lidokaine karşı bilinen aşırı duyarlılık ile, olası çapraz reaksiyonlar nedeniyle tolperison kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Hastalara, aşırı duyarlılığın olası semptomlarını araştırması ve bu semptomların ortaya çıkması durumunda tolperison almayı bırakması ve derhal tıbbi yardım alması talimatı verilmelidir.

Tolperison, bu ilaca karşı bir aşırı duyarlılık reaksiyonu sonrasında tekrar kullanılmamalıdır.

TOLKİMADO laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tolperison merkezi olarak etki eden bir madde olmasına rağmen sedasyona neden olmamaktadır. Bu nedenle sedatifler, hipnotikler ve sakinleştiricilerle kombine olarak kullanılabilir. Diğer merkezi etki eden kas gevşeticiler ile kombine olarak kullanımında doz azaltılması düşünülmelidir.

Tolperison niflumik asit maruziyetini güçlendirdiğinden tolperison ile birlikte kullanıldığında niflumik asit ve diğer NSAİİ'lerin doz azaltılması düşünülmelidir.

CYP2D6 substrat dekstrometorfan ile yapılan farmakokinetik ilaç etkileşimi çalışmaları, tolperisonun birlikte verilmesinin, tioridazin, tolterodin, venlafaksin, atomoksetin, desipramin, dekstrometorfan, metoprolol, nebivolol, perfenazin gibi CYP2D6 tarafından baskın olarak metabolize edilen ilaçların kan seviyelerini arttırabileceğini göstermektedir.

İnsan karaciğeri mikrozomları ve insan hepatositlerinde *in vitro* deneyler, diğer CYP izoenzimlerinin (CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4) önemli seviyede inhibisyonunu veya indüksiyonunu göstermemiştir.

CYP2D6 substratlarının ve / veya diğer ilaçların eşzamanlı uygulanması sonrasında tolperisonun metabolik yollarının çeşitliliğinden dolayı tolperison maruziyetinde artış

beklenmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: İlk trimesterde X, ikinci ve üçüncü trimesterde C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi:

TOLKİMADO gebeliğin ilk trimesterinde kontrendikedir.

Tolperisonun gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterde kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3.). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda teratojenik etki görülmemiştir.

İlacın hamile kadınlarda kullanımına ilişkin klinik veri bulunmamaktadır. İlaç hamilelik sırasında kullanılmadan önce dikkatli bir risk/fayda değerlendirmesi yapmak gerekir.

TOLKİMADO gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon Dönemi:

Tolperisonun insan sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden, emzirme sırasında TOLKİMADO kullanımı kontrendikedir.

Üreme yeteneği / Fertilité:

TOLKİMADO'nun etkin maddesi tolperisonun üreme yeteneği/fertilité üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

TOLKİMADO kullanımı sırasında hastalarda baş dönmesi, uyuşukluk, dikkat bozukluğu, epilepsi, bulanık görme ve kas zayıflığı gözlemlenirse araç ve makine kullanımı önerilmez.

4.8. İstenmeyen etkiler

Tolperison etkin maddesinin film kaplı tablet formuyla yapılan 10.000'den daha fazla hastadan elde edilen verilerin dahil edildiği retrospektif çalışmada çok iyi bir güvenilirlik profiline sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda görülen en yaygın yan etkiler MedDRA'da "Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$)" olarak sınıflandırılabilir. Aşağıdaki özet klinik çalışmalarda raporlanan ve piyasaya sunulduktan sonra veya pazarlama sonrasında görülen ve raporlanan yan etkileri içermektedir.

Sıklıklar şöyle tanımlanabilir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anemi, lenfadenopati.

Seyrek : Trombosit sayısının azalması, beyaz kan hücrelerinin artması.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Hipersensitivite, anafilaktik reaksiyon.

Çok seyrek: Anafilaktik şok.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Polidipsi.

Yaygın olmayan: Anoreksi.

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: İnsomnia, uyku bozukluğu.

Seyrek: Depresyon, aktivitenin azalması.

Çok seyrek: Konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, baş dönmesi, uyuklama.

Seyrek: Dikkat bozuklukları, tremor, epilepsi, hiperestezi, parestezi, letarji.

Göz hastalıkları

Seyrek: Bulanık görme.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Tinnitus, vertigo.

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Taşikardi, angina, çarpıntı

Çok seyrek: Bradikardi.

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipotansiyon.

Seyrek: Ateş basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Nefes darlığı, burun kanaması, hızlı soluk alıp verme.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Karın ağrısı, diyare, ağız kuruluğu, dispepsi, mide bulantısı.

Seyrek: Epigastrik ağrı, konstipasyon, flatulans, kusma.

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Hafif karaciğer yetmeliziği, bilirubin artışı, karaciğer enzimlerinde değişiklik

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Alerjik dermatit, hiperhidroz, kaşıntı, ürtiker, isilik.

Kas iskelet hastalıkları,bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas güçsüzlüğü, kas ağrısı, uzuv ağrısı

Seyrek: Bacakta karıncalanma

Çok seyrek:Osteopeni

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Proteinüri, idrarını tutamama.

Çok seyrek: Kan kreatininde artış.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Asteni, yorgunluk, rahatsızlık.

Seyrek: Sarhoş hissetmek, sıcaklık hissetmek, iritabilite, susuzluk.

Çok seyrek: Göğüs bölgesinde rahatsızlık.

Araştırmalar

Pazarlama sonrası anjiyoödem (yüz ve dudak şişmesi dahil) advers reaksiyonlar arasında bildirilmiştir. Ancak sıklığı bilinmemektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı belirtileri esas olarak uyku hali, mide-bağırsak belirtileri (bulantı, kusma), göğüs ağrısı, taşikardi, hipertansiyon, bradikinezi ve baş dönmesidir. Ağır vakalarda nöbet ve koma bildirilmiştir.

Tolperisonun spesifik bir antidotu mevcut değildir. Doz aşımı durumunda semptomatik ve destekleyici tedavi önerilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup : Diğer santral etkili ilaçlar.

ATC kodu : M03BX04

Etki mekanizması:

Tolperison santral etkili bir kas gevşeticidir. Tolperisonun etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Tolperison nöral doku içinde yüksek afiniteye sahiptir; en yüksek konsantrasyonlarına beyin sapı, spinal kordu ve periferel sinir sisteminin içinde ulaşır. Tolperisonun en önemli etkisi spinal refleks yolu üzerindeki inhibitör etkidir. Bu etki ile birlikte azalan inhibitör yolun kontrolü tolperisonun terapötik etkisinin en iyi açıklaması olabilir.

Tolperison molekülünün kimyasal yapısı lidokainin kimyasal yapısını anımsatır. Lidokain ile benzer olarak membran stabilize edici etkisi vardır ve motor nöronları ve primer afferent sinir liflerinin elektriksel uyarılabilirliğini azaltır. Tolperison konsantrasyona bağlı olarak izole sinir hücreleri zarlarından sodyum akışını azaltmaktadır ve böylece aksiyon potansiyellerinin şiddeti ve frekansını azaltmaktadır.

Gerilime bağlı kalsiyum kanalları üzerinde kesin inhibisyon etkisi tolperisonun membran stabilize edici aktivitesine ek olarak nörotransmitter salınımını azaltabileceğini göstermektedir. Ayrıca tolperison zayıf alfa adrenerjik antagonist ve antimuskarinik özelliğe sahiptir.

Tolperison ayrıca zayıf alfa-adrenerjik antagonist ve antimuskarinik özelliklere sahiptir.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Tolperisonun etkinliği inme sonrası spastisitede gösterilmiştir.

İnme sonrası spastisitesi olan 120 hastanın dahil olduğu randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmaların sonuçları (Stamenova, 2005), Ashwort ölçeği ile ölçülen ve birincil hedef kriter

olarak tanımlanan tolperison kullanımından sonra spastisitede istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme olduğunu ortaya koydu.

Hastaların ve araştırmacıların etkinliğinin genel olarak değerlendirilmesi, tolperisonun plaseboya üstünlüğünü doğruladı ($p < 0.001$). Fonksiyonel test parametrelerinin sonuçları (modifiye Bartel indeksi, günlük aktiviteleri gerçekleştirme ve yürüme kuvvetini içerir), tolperison etkinliğinde plaseboya kıyasla belirli bir eğilim gösterdi, ancak istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşılmadı.

Beyin lezyonu olan 48 hastanın randomize, çift kör, karşılaştırmalı bir çalışmasında (Feher, 1985), Tolperisonun etkinliği, Bartel indeksi iyileşmesi ile ilgili olarak baklofeninkine benzerdi, ancak tolperison, Rivermead motor fonksiyon skalasının gelişimi ile ilgili olarak baklofenden üstündür

Enfarktüs sonrası spastisite dışındaki lokomotor hastalığı nedeniyle artan kas tonusu olan hastalarda tolperison ile tedavinin yararlarının kanıtı tartışmalıdır.

Bazı çalışmalar test edilen bazı parametreler için olumlu sonuçlar göstermesine rağmen, diğer çalışmalar bu koşullar altında tolperisonun yararlarını gösteremedi.

Farklı etiyojinin kas tonusu artmış hastalarda, tolperisonun güvenlik profili klinik çalışma verileri ile belirlenmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral uygulamayı takiben tolperison ince bağırsaktan iyi emilir. Maksimum plazma konsantrasyonlarına uygulandıktan 0.5–1 saat içinde ulaşılır.

Dağılım:

Geniş ilk geçiş metabolizmasından dolayı biyoyararlanımı yaklaşık %20'dir. Yüksek yağlı besinler , pike ulaşma süresi yaklaşık 30 dakika geciktiğinden, boş bir mideye alınmasına kıyasla oral yoldan alınan tolperisonun biyoyararlanımını yaklaşık % 100 ve maksimum plazma konsantrasyonunu yaklaşık % 45 artırır.

Biyotransformasyon:

Tolperison karaciğer ve böbrekler tarafından geniş ölçüde metabolize edilir.

Eliminasyon:

İlaç neredeyse tamamen böbrekler yoluyla atılır (%99'dan fazlası).

Oral uygulamanın ardından eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2.5 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalarda:

Veri mevcut değildir.

Pediyatrik hastalarda:

Veri mevcut değildir.

Böbrek/Karaciğer yetmezliğinde:

Veri mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, üreme toksikolojisine ilişkin klinik dışı veri insanlar için herhangi bir tehlike göstermemiştir.

Klinik dışı çalışmaların etkisi sadece maksimum insan dozunda maruziyet süresi aşıldığında gözlemlenmiştir. Bu durum klinik deneyimde bu etkinin küçük bir rol oynayacağını düşündürmektedir.

Tavşanlar ve sıçanlarda embriyotoksik etkiler vücut ağırlığı başına 250 mg/kg ve 500 mg/kg dozlarında gözlemlenmiştir. Bu dozlar önerilen terapötik dozlardan birkaç kat daha yüksektir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit monohidrat

Mikrokristalin selüloz

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Mısır nişastası

Kolloidal silikon dioksit

Talk

Stearik asit

Opadry 03F180011 Beyaz içeriği:

HPMC 2910/Hipromelloz

Titanyum dioksit (E171)

Makrogol/PEG

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizlięi bulunmamaktadır.

6.3. Raf mr

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın nitelięi ve içeriği

Her karton kutu, Őeffaf PVC/Alu blisterler içerisinde 30 film tablet ve kullanma talimatı içerir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

KullanılmamıŐ olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmelięi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik’’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ő.

Bağcılar / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2021/567

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 27.12.2021

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ