

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viveo 150 mg Filmtabletten  
Tolperisonhydrochlorid

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 150 mg Tolperisonhydrochlorid als Wirkstoff.  
150 mg Tolperisonhydrochlorid entsprechen 130,59 mg Tolperison.  
Sonstige Bestandteile:  
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung der Spastizität nach einem Schlaganfall bei Erwachsenen.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Erwachsene

Tolperison, die pharmakologisch aktive Verbindung von **Viveo 150 mg Filmtabletten**, hat einen weiten therapeutischen Bereich; in verschiedenen klinischen Studien wurden Tagesdosen zwischen 150 und 900 mg verabreicht. Die höchste Einzeldosis betrug 450 mg. Die derzeit empfohlene Tagesdosis von **Viveo 150 mg Filmtabletten** ist 300–450 mg aufgeteilt in mehreren Gaben, je nach therapeutischer Erfordernis und Verträglichkeit. Diese Dosis kann auch über Monate oder Jahre als Langzeittherapie, ohne reduziert zu werden, verabreicht werden.

Bei älteren Patienten ist keine Dosismodifikation oder Reduktion erforderlich; die für Erwachsene üblichen Dosierungen werden gut vertragen.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tolperison bei Kindern wurde 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 Pa-

tienten 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

**Viveo 150 mg Filmtabletten** sollen nicht in der Stillzeit (siehe 4.6), bei Myasthenia gravis oder Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Tolperison oder das chemisch verwandte Eperison oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile eingenommen werden.

### 4.4 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.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bisher sind keine Wechselwirkungen von Tolperison mit anderen, gleichzeitig für Begleiterkrankungen verschriebenen Medikamenten, bekannt, die eine Anwendung von Tolperison einschränken würden. Da jedoch Tolperison über das Cytochrom P450 Enzymsystem, insbesondere über CYP2D6 und CYP2C19 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 Abbauewege von Tolperison nicht mit einer erhöhten Verfügbarkeit von Tolperison zu rechnen.

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

**Viveo 150 mg Filmtabletten** verursachen weder eine somatische noch psychische Abhängigkeit.

Obwohl Tolperison zentral wirksam ist, besitzt es ein nur geringes Sedierungspotenzial. Bei gleichzeitiger Anwendung anderer zentral wirksamer Muskelrelaxantien ist eine Dosisreduktion von Tolperison in Erwägung zu ziehen.

Laut bisherigen Erfahrungen haben **Viveo 150 mg Filmtabletten** keinen Einfluss auf die Ergebnisse von Laboruntersuchungen.

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).

### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Für Tolperison liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tolperison zeigte in tierexperimentellen Studien eine Reproduktionstoxizität, jedoch keine teratogenen Effekte (siehe 5.3).

**Viveo 150 mg Filmtabletten** dürfen nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tolperison in die Muttermilch übertritt. Da jedoch insbesondere unter einer Dauertherapie mit **Viveo 150 mg Filmtabletten** unerwünschte Wirkungen auf das gestillte Kind nicht auszuschließen sind, ist die Einnahme von **Viveo 150 mg Filmtabletten** während der Stillzeit kontraindiziert (siehe 4.3). Wenn eine Behandlung stillender Mütter mit **Viveo 150 mg Filmtabletten** erforderlich ist, muss abgestillt werden.

### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Basierend auf dem pharmakodynamischen Profil von **Viveo 150 mg Filmtabletten** und einer doppelblinden, randomisierten klinischen Prüfung mit Tolperison unter Anwendung von Einzeldosen von 150 und 450 mg, in der die Fahrtüchtigkeit von gesunden Probanden evaluiert wurde, kann der

# Viveo 150 mg Filmtabletten



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

Basierend auf einer mehr als 40-jährigen therapeutischen Erfahrung mit Tolperison, liegt die geschätzte Gesamthäufigkeit unerwünschter Ereignisse mit **Viveo 150 mg Filmtabletten** bei 1 bis 10 %.

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.

häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten
seltener	weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten
sehr selten	weniger als 1 von 10.000, einschließlich Einzelfälle

### Erkrankungen des Nervensystems:

Gelegentlich:

– Schwindelgefühl, Schläfrigkeit

Selten:

– Kopfschmerzen, Schlafstörung

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Gelegentlich:

– abdominale Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz

Selten:

– Verstopfung, Diarrhoe, gastrointestinale Störung

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten:

– Erythem, Exanthem, Pruritus, vermehrtes Schwitzen

Sehr selten:

– Urtikaria, Dyspnoe, angioneurotisches Ödem und, in Einzelfällen, anaphylaktischer Schock

### Gefäßerkrankungen:

Selten:

– Blutdruck erniedrigt.

### Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich:

– Müdigkeit, Mattigkeit, Schwäche

Sehr selten:

– Verwirrtheit

Meist sind die oben genannten Beschwerden vorübergehend oder nehmen ab bzw. verschwinden bei Reduktion der Dosis.

Bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen sind **Viveo 150 mg Filmtabletten** abzusetzen.

### 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](http://www.bfarm.de)  
anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Aus der Literatur sind 3 Einzelfälle von extremer Überdosierung gemeinsam mit anderen Arzneimitteln bekannt, welche zum Tod führten.

Die höchste bisher in klinischen Studien verabreichte Einzeldosis von **Viveo 150 mg Filmtabletten** betrug 450 mg. Die höchste, in der Literatur berichtete Tagesdosis von 900 mg Tolperison, wurde ohne toxische Reaktionen vertragen.

In akuten Toxizitätsstudien wurden nach oraler Verabreichung von Tolperison bei Tieren Ataxie, tonische-klonische Krämpfe, Dyspnoe und Atemlähmung bei Dosen höher als die maximal tolerierte Dosis beobachtet. Wahrscheinlich sind Symptome einer Überdosierung beim Menschen ähnlich. Da kein spezielles Antidot im Falle einer Überdosierung bekannt ist, wird eine symptomatische Therapie zur Unterstützung der Atem- und Kreislauffunktion empfohlen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskelrelaxans, ATC-Code: M03B X04

Tolperison ist ein zentral wirksames Muskelrelaxans mit Eigenschaften ähnlich denen von Lokalanästhetika. Der Wirkmechanismus von Tolperison ist nicht völlig bekannt. Tolperison zeigt eine hohe Affinität zu Nervengewebe, mit höchsten Konzentrationen im Hirnstamm, Rückenmark und peripheren Nervengewebe. Die chemische Struktur zeigt Ähnlichkeiten zu Lidocain; diesem ähnlich weist auch Tolperison Membranstabilisierende Effekte auf. Tolperison reduziert, dosisabhängig, den Einstrom von Natriumionen durch isolierte Nervenmembranen,

wobei sowohl die Amplitude, als auch die Frequenz von Aktionspotentialen reduziert wird. Weiters 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-retikular – Ein Missverhältnis zwischen supraspinal bahrenden 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-adrenergen Effekten wird diskutiert.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tolperison wird nach oraler Gabe rasch und vollständig aus dem Dünndarm resorbiert. Maximale Plasma Konzentrationen von **Viveo 150 mg Filmtabletten** werden nach etwa 0,5 bis 1,0 Stunden erreicht. Aufgrund eines ausgeprägten First-Pass Effekts beträgt die orale Bioverfügbarkeit beim Menschen ca. 20 %.

Tolperison wird in erheblichem Ausmaß in der Leber metabolisiert, wobei der primäre Abbauprozess über die Oxidation der 4'-CH<sub>3</sub> Seitenkette erfolgt. Es gibt keine Hinweise, dass die Metaboliten pharmakologisch aktiv sind.

In Tierversuchen wurde eine relative Anreicherung von Tolperison im Bereich des Diencephalon, Pons und der Medulla oblongata, sowie in den Hauptausscheidungsorganen Leber und Niere beobachtet.

Tolperison und dessen Metabolite werden fast ausschließlich über die Niere ausgeschieden; 98 % der verabreichten Dosis finden sich innerhalb von 24 Stunden im Harn wieder. Intaktes Tolperison wird zu weniger als 0,1 % ausgeschieden. Die Halbwertszeit von Tolperison beim Menschen nach oraler Verabreichung beträgt etwa 2–4 Stunden, wobei erhebliche individuelle Schwankungen beobachtet wurden.

Tolperison hat ein relativ hohes Verteilungsvolumen von 5l/kg K.G.; die totale Plasma

Clearance beträgt  $1,9 \pm 0,4$  l/h/kg. Tolperison-Razemat wird zu ca. 95 % an Plasmaproteine gebunden.

Nahrungsaufnahme erhöht die Bioverfügbarkeit. Daher wird die Einnahme von **Viveo 150 mg Filmtabletten** nach den Mahlzeiten empfohlen.

Fetteiche Mahlzeiten steigern die Bioverfügbarkeit von oral angewendetem Tolperison um etwa 100 % und die Spitzenkonzentration im Plasma um etwa 45 % im Vergleich zur Nüchtereinnahme. 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. Die chronische Gabe hoher oraler Dosen an Ratten und Mäuse induzierte Hyperplasien des Urothels der Harnblase. Die Bedeutung dieser Effekte für den Menschen ist unklar.

Einflüsse auf die Fertilität sowie die frühe Embryonalentwicklung traten selbst in einem für die Elterntiere toxischen Dosisbereich nicht auf. Embryotoxische Effekte in Form von erniedrigten Fetengewichten zeigten sich im maternal toxischen Dosisbereich bei beiden Spezies, jedoch war der Effekt bei Kaninchen stärker ausgeprägt als bei Ratten. Teratogene Effekte wurden in keiner Studie beobachtet. Die postnatale Entwicklung wurde auch im maternal toxischen Dosisbereich nicht beeinflusst.

Bisherige in-vitro und in-vivo Untersuchungen zur Mutagenität mit Tolperison ergaben keine relevanten Hinweise auf ein genotoxisches Potential. In oralen Langzeitstudien zur Karzinogenität bei Ratten und Mäusen zeigte Tolperisonhydrochlorid kein karzinogenes Potential.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstige Bestandteile

Citronensäure,  
Hypromellose,  
Macrogol 6000,  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzl.],  
hochdisperses Siliciumdioxid,  
Talkum,  
Titandioxid,  
Eisen (III)-oxid (E172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für Kinder unerreichbar aufbewahren.  
In der Originalverpackung aufbewahren.  
Die Blisterpackungen im Umkarton aufbewahren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC/Aluminium im Umkarton mit Gebrauchsinformation 20, 50 bzw. 100 Tabletten pro Umkarton  
Unverkäufliches Muster mit 10 Tabletten.  
Klinikpackung mit 10 × 50 Tabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Orion Corporation  
P.O.Box 65  
FI-02101 Espoo  
Finnland

Örtlicher Vertreter:  
Orion Pharma GmbH  
Notkestraße 9  
22607 Hamburg  
Tel.: 040-89 96 89-0

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

63957.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
13.04.2007

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2014

## 11. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt