

Bilag II

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for
ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse(r) (*orale formuleringer*)
og
tilbagekaldelse af markedsføringstilladelse(r) (*parenterale formuleringer*)**

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af lægemidler, der indeholder tolperison (se bilag I)

Tolperison er et centralt virkende muskelafslappende middel, der blev syntetiseret for første gang i 1956 og har været anvendt i klinisk praksis siden 1960'erne. Den præcise virkningsmekanisme er ikke fuldstændigt beskrevet. Tolperison har høj affinitet for nervevæv og når de højeste koncentrationer i hjernestammen, rygmargen og det perifere nervevæv. Tolperisons kemiske struktur ligner den kemiske struktur for lidocain, og ligesom lidocain har tolperison membranstabiliserende virkninger. Tolperison reducerer natriuminflux gennem den isolerede nervemembran på en dosisafhængig måde, hvilket betyder, at amplituden og frekvensen af aktionspotentialer reduceres. Endvidere er der påvist inhiberende virkninger på spændingsafhængige Ca^{2+} -kanaler, hvilket tyder på, at tolperison ud over sin membranstabiliserende virkning muligvis også reducerer transmitterfrigørelsen. Tolperison virker på tre niveauer:

- Perifert niveau – stabiliserer neuroners membran og hæmmer dermed amplituden og frekvensen af aktionspotentialer. Tolperison er i stand til at inhibere den patologiske perifere impuls mekanisme, der induceres af smerte, og som kan udløse forskellige motoriske eller vegetative reflekser, der ville føre til øget muskeltonus.
- Centralt spinalt niveau – tolperison reducerer den øgede mono- og polysynaptiske refleksaktivitet på en dosisafhængig måde til det fysiologiske niveau. Denne effekt er veldokumenteret i flere dyremodeller.
- Centralt retikulært niveau – en ubalance mellem supraspinal faciliterende og inhiberende kontrol kan også føre til øget refleksaktivitet og øget muskeltonus. Tolperison reducerer den retikulospinale facilitering i hjernestammen og har vist sig effektivt til lindring af eksperimental gamma rigor af retikulær oprindelse.

Lægemidler, der indeholder tolperison, er på nuværende tidspunkt godkendt i følgende EU-lande: Bulgarien, Cypern, Tjekkiet, Tyskland, Ungarn, Letland, Litauen, Polen, Rumænien og Slovakiet.

Følgende indikationer er godkendt i mindst én medlemsstat (indikationens specifikke ordlyd kan variere fra lægemiddel til lægemiddel):

- akut eller kronisk behandling af patologisk øget tonus i skeletmuskulaturen som følge af organiske neurologiske lidelser
- behandling af muskulær hypertonicitet og muskelspasmer i forbindelse med lokomotoriske sygdomme (f.eks. spondylose, spondylartrose, cervikale og lumbare syndromer, artrose i store led)
- revalidering efter ortopæd- og traumekirurgi
- behandling af oblitterative vaskulære sygdomme samt syndromer som følge af begrænset vaskulær innervation (f.eks. akrocyanose, intermitterende angioneurotisk dysbasi)
- Littles sygdom (infantil spastisk diplegi) og andre encefalopatis ledsaget af dystoni.

Den 15. juli 2011 indbragte Tyskland en sag i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF. Tyskland vurderede, at de mange indberetninger af overfølsomhedsreaktioner, der blev modtaget i fasen efter godkendelsen, tyder på et sikkerhedsmæssigt problem, der ikke opvejes af den begrænsede dokumentation for virkningen. CHMP blev derfor anmodet om at udtale sig om, hvorvidt markedsføringstilladelserne for lægemidler, der indeholder tolperison, og tilknyttede navne burde opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages.

Klinisk virkning

Behandling af patologisk øget tonus i skeletmuskulaturen som følge af organiske neurologiske lidelser

Denne indikation støttes hovedsagelig af Stamenova-undersøgelsen (2005), der er af acceptabel kvalitet. I denne randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede multicenterundersøgelse er tolperisons virkning dokumenteret i symptombehandling af patienter med spasticitet som følge af postapopleksi.

Ashworth-skalaen, der blev anvendt i undersøgelsen, er et valideret instrument, som er generelt accepteret til klinisk evaluering af spasticitetsgraden. Den gennemsnitlige forbedring på Ashworth-skalaen i Stamenova-undersøgelsen var på 32 % hos den samlede ITT-population (»Intention-To-Treat«) og 42 % hos undergruppen af patienter, der modtog 300-450 mg/dag. I henhold til Van Denburg et al. (2008) korrelerer en 33-%-ændring på Ashworth-skalaen med en et-point-ændring på GAF-skalaen (»Global Assessment of Functioning«) hos patienter med spasticitet som følge af postapopleksi, hvilket indikerer klinisk relevans. Forbedringen på Ashworth-skalaen blev ledsaget af en statistisk signifikant forskel i undersøgerens generelle vurdering af virkningen til fordel for tolperison. Yderligere funktionelle sekundære parametre (modificerede Barthel-indeks (der vurderer dagligdags aktiviteter), evne til at udføre rutineaktiviteter og udholdenhed ved gang) placerede konsekvent tolperison højere end placebo. Den gennemsnitlige maksimale gåafstand på to minutter ved det sidste besøg var på ca. 70 m i tolperisongruppen og 40 m i placebogruppen.

I Stamenova-undersøgelsen kunne patienters dosis titreres op til 900 mg/dag, hvilket betød, at kun en undergruppe (35 %) af tolperisonpatienterne blev behandlet inden for det dosisinterval, der på nuværende tidspunkt er godkendt i produktresuméet (150-450 mg). Resultater for virkning i den undergruppe, der blev behandlet med en tolperisondosis på 450 mg/dag, var imidlertid i overensstemmelse med resultaterne for den samlede ITT-population. Sammenfattende kan Stamenova-undersøgelsen vurderes som en positiv undersøgelse, hvis resultater indikerer en klinisk relevant virkning af tolperison i behandlingen af patienter med spasticitet som følge af postapopleksi.

Avigen-undersøgelsen AV650-018 (2007), der blev afsluttet før tid, påviste derimod ingen virkning hos populationen med multipel sklerose. De foreløbige analyseresultater indikerer, at undersøgelsen ikke opnåede statistisk signifikans i nogen af de undersøgte effektendepunkter.

Feher-undersøgelsen (1985) anvendte Rivermead-skalaen, der har vist høj validitet og pålidelighed i vurderingen af den motoriske funktion hos patienter med postapopleksi. Resultaterne er vanskelige at fortolke på grund af manglen på en placebokontrolgruppe til verificering af assayintegriteten, men denne randomiserede, dobbeltblinde aktivt kontrollerede undersøgelse giver understøttende dokumentation for tolperisons virkning til forbedring af mobiliteten hos patienter med spasticitet som følge af neurologiske lidelser.

I Melka-undersøgelsen (1997) blev den reducerede muskeltonus (som målt på Ashworth-skalaen) ledsaget af en konsekvent forbedring i funktionelle parametre, hvilket indikerer klinisk relevans. Den omfattede dog kun patienter med spasticitet som følge af neurolytisme. Neurolytisme rammer primært unge voksne mænd i forbindelse med hungersnød og forekommer generelt ikke i europæiske lande, hvorfor en generalisering af undersøgelsesresultaterne til den eksisterende indikation er tvivlsom. Melka-undersøgelsen kan udelukkende vurderes som understøttende dokumentation for virkningen i behandlingen af spasticitet som følge af neurologiske lidelser.

Samlet indikerer det eksisterende datasæt en beskeden virkning af tolperison i behandlingen af spasticitet som følge af neurologiske lidelser. Det er vigtigt at bemærke, at dokumentationen for virkningen primært er baseret på resultaterne af Stamenova-undersøgelsen, der udelukkende omfattede patienter med spasticitet som følge af postapopleksi.

Behandling af muskulær hypertonicitet og muskelspasmer i forbindelse med lokomotoriske sygdomme

I den eneste undersøgelse af denne indikation, hvor tolperisons overlegenhed i forhold til placebo blev dokumenteret i det primære resultat (Pratzel 1995), blev resultatet opnået ved at anvende en ny parameter i beregningsformlen, som ikke var forudbestemt, men nærmere indført i efterfølgende virkningsanalyser. Nye parametre skal valideres på forhånd, hvis virkningen skal dokumenteres i en undersøgelse. Derudover blev forbedringen i PPT ikke ledsaget af en tilsvarende forbedring af patienternes mobilitet. Det er derfor ikke sandsynliggjort, hvordan reduktionen i en udløst PPT kan tolkes som en klinisk relevant virkning hos patienter med smertefulde reflektoriske muskelspasmer.

Struck-undersøgelsen (2002) påviste ikke en signifikant forbedring i det primære endepunkt, og de to sekundære parametre, for hvilke der kunne ses en statistisk signifikant forbedring, er subjektive og vurderes ikke som værende af klinisk relevans, da de ikke blev ledsaget af proportionale forbedringer i klinisk relevante parametre, såsom smerteintensitet, smerte ved bevægelse og motilitet. Struck-undersøgelsen (2004) påviste heller ikke nogen signifikant forbedring i det primære endepunkt. Desuden fik alle patienter først højere doser end den godkendte dosis. Endelig påviste Hodinka-undersøgelsen (2001) ikke en relevant forskel i det primære endepunkt, og den eneste observerede forbigående signifikante forskel blev registreret på Roland-Morris Disability-skalaen på dag syv og var forsvundet på dag 14.

Det kan således konkluderes, at af de fire største undersøgelser inden for denne indikation, som blev publiceret, efter at den oprindelige markedsføringstilladelse var udstedt, var én behæftet med alvorlige mangler, og de resterende tre dokumenterede ingen effekt på virkningsresultatet.

Revalidering efter ortopæd- og traumekirurgi

De tilgængelige data om denne indikation stammer fra to observationsundersøgelser (1986 og 1989) med i alt 166 patienter, hvor 450 mg tolperison blev indgivet dagligt i nogle få uger. I begge undersøgelser indgives tolperison til en meget heterogen population som led i et revalideringsprogram, hvorfor det ikke er muligt at isolere virkningen af tolperison fra virkningen af andre indgreb, og dataene støtter derfor ikke dokumentationen af virkningen i denne specifikke indikation.

Behandling af obliterative vaskulære sygdomme samt syndromer som følge af svækket vaskulær innervation

Der findes meget begrænset information om virkningen af tolperison i denne indikation. Der er ikke gennemført undersøgelser, som lever op til god klinisk praksis, men et aktivt kontrolleret forsøg og nogle få observationsundersøgelser. Den aktivt kontrollerede undersøgelse var åben, anvendte pentoxyfyllin som kontrollægemediel og involverede i alt 70 patienter.

Littles sygdom og andre encefalopatier ledsaget af dystoni

Der findes meget begrænset information om virkningen af tolperison i denne indikation. De eneste undersøgelser er observationsundersøgelser, som blev gennemført hos en heterogen population og indeholder ekstremt begrænset information.

Parenteral formulering

Der findes få undersøgelser, hvor der er anvendt en parenteral formulering. Der er overvejende tale om observationsundersøgelser, og dokumentationen er yderst begrænset. De eneste identificerede dobbeltblinde, placebokontrollerede undersøgelser, hvor der blev anvendt parenteral tolperison, og som er af acceptabel metodologisk standard, blev gennemført i indikationer, hvor virkningen ikke er dokumenteret, og som aldrig er blevet godkendt for lægemidlet eller kun omfattede et meget lavt antal patienter inden for den relevante indikation. Der blev ikke indsendt data til støtte for doseringsanbefalingerne.

Klinisk sikkerhed

Selv om der ikke er indberettet overfølsomhedsreaktioner med dødelig udgang, blev omkring 10 % af de indberettede overfølsomhedsreaktioner over for tolperison opfattet som livstruende.

Overfølsomhedsreaktioner udgør mere end halvdelen af de spontane indberetninger i ophavsmandens database, fulgt af bivirkninger fra systemorganklasserne (SOC) gastrointestinale gener, almene forstyrrelser og tilstande på indgivelsesstedet og neurologiske forstyrrelser. Analyser af spontane indberetninger indikerer, at overfølsomhedsreaktioner er hyppigere hos kvinder, patienter, som har lidt eller lider af allergiske sygdomme, og patienter, som anvender non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler eller andre analgetika samtidig. En årsagssammenhæng med tolperison blev vurderet som i det mindste mulig i forbindelse med 90 % af alle overfølsomhedsreaktioner.

Der er forskel på mønstrene for henholdsvis de spontane indberetninger og indberetningerne fra undersøgelser. Kun et lavt antal indberetninger af overfølsomhedsreaktioner blev observeret i de indsendte undersøgelser, mens de tegnede sig for mere end halvdelen af de spontane indberetninger. Overfølsomhed kan være en alvorlig hændelse, og der er indberettet tilfælde af anafylaktiske reaktioner/anafylaktisk chok. De godkendte produktoplysninger lader ikke til korrekt at afspejle risikoen eller formidle den til patienterne med henblik på at gøre det muligt at identificere tegn på overfølsomhed på et tidligt tidspunkt. Det bemærkes endvidere, at indberetningstallene i Tyskland lader til at være væsentligt højere end dem, der er beregnet via databasen hos indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Mekanismen i tolperisonrelateret overfølsomhed er ukendt. Hypoteser omfatter tolperisonmetabolitter som haptener, der aktiverer patientens immunsystem gennem kovalent modifikation af proteiner, eller strukturel lighed med det lokalbedøvende middel lidocain.

Om end de eksisterende data ikke giver anledning til bekymring, kan der på grund af manglen på relevante data ikke drages faste konklusioner om indflydelsen på nyre- eller leverfunktion.

Det blev bemærket, at oplysningerne i produktresuméet om interaktioner, virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner og fødevarers virkning på farmakokinetiske parametre ikke afspejlede de senest tilgængelige data. Det blev også bemærket, at ikke alle produkter nævnte bivirkningerne forvirring og hyperhidrose i produktoplysningerne, og at dette bør harmoniseres.

Det er en velkendt kendsgerning, at et produkts sikkerhedsprofil kan variere afhængig af formuleringen. Eftersom overfølsomhed er et kendetegn for det aktive stof snarere end for formuleringen, er de bekymringer, der er identificeret i forbindelse med de orale formuleringer, imidlertid også relevante for den parenterale formulering. Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at indsende eventuelle eksisterende data til støtte for selskabets sikkerheds- og doseringsanbefalinger, men der blev ikke indsendt relevante data til vurdering, eftersom indehaveren af markedsføringstilladelsen selv konkluderede, at dataene er utilstrækkelige til at konkludere, at fordelene opvejer risiciene, og foreslog, at markedsføringstilladelsen til de parenterale formuleringer skulle tilbagekaldes.

Samlet konklusion

CHMP har vurderet samtlige tilgængelige data om tolperisons sikkerhed og virkning.

Selv om der ikke er indberettet overfølsomhedsreaktioner med dødelig udgang, blev omkring 10 % af de indberettede overfølsomhedsreaktioner over for tolperison opfattet som livstruende.

Overfølsomhedsreaktioner udgør mere end halvdelen af de spontane indberetninger i ophavsmandens database, fulgt af bivirkninger fra systemorganklasserne (SOC) gastrointestinale gener, almene forstyrrelser og tilstande på indgivelsesstedet og neurologiske forstyrrelser. Analyser af spontane indberetninger indikerer, at overfølsomhedsreaktioner er hyppigere hos kvinder, patienter, som har lidt eller lider af allergiske sygdomme, og patienter, som anvender non-steroidale anti-inflammatoriske

lægemidler eller andre analgetika samtidig. En årsagssammenhæng med tolperison blev vurderet som i det mindste mulig i forbindelse med 90 % af alle overfølsomhedsreaktioner.

Der er forskel på mønstrene for henholdsvis de spontane indberetninger og indberetningerne fra undersøgelser. Kun et lavt antal indberetninger af overfølsomhedsreaktioner blev observeret i de indsendte undersøgelser, mens de tegnede sig for mere end halvdelen af de spontane indberetninger. Overfølsomhed kan være en alvorlig hændelse, og der er indberettet tilfælde af anafylaktiske reaktioner/anafylaktisk chok. De godkendte produktoplysninger lader ikke til korrekt at afspejle risikoen eller formidle den til patienterne med henblik på at gøre det muligt at identificere tegn på overfølsomhed på et tidligt tidspunkt. Det bemærkes endvidere, at indberetningstallene i Tyskland lader til at være væsentligt højere end dem, der er beregnet via databasen hos indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Om end de eksisterende data ikke giver anledning til bekymring, kan der på grund af manglen på relevante data ikke drages faste konklusioner om indflydelsen på nyre- eller leverfunktion.

Mekanismen i tolperisonrelateret overfølsomhed er ukendt. Hypoteser omfatter strukturel lighed med det lokalbedøvende middel lidocain, og risikoen for krydsreaktioner skal derfor konsekvent være beskrevet i produktoplysningerne. Produktoplysningerne bør endvidere ajourføres, således at alle produkter indeholder konsekvent og ajourført information om interaktioner, virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, fødevarers virkning på biotilgængelighed, indflydelse på nyre- eller leverfunktion og bivirkninger.

For så vidt angår virkningen, indikerer det eksisterende datasæt en beskeden virkning af tolperison i behandlingen af spasticitet som følge af neurologiske lidelser, men det er vigtigt at bemærke, at dokumentationen primært er baseret på resultaterne af Stamenova-undersøgelsen – der udelukkende omfattede patienter med spasticitet som følge af postapopleksi.

Der findes også relevante undersøgelser inden for den lokomotoriske indikation, hvorefter størstedelen ikke dokumenterede lægemidlets virkning. Den eneste undersøgelse inden for denne indikation med et positivt resultat er forbundet med væsentlige metodologiske mangler, hvilket udelukker enhver konklusion om lægemidlets virkning.

For så vidt angår de resterende indikationer (revalidering efter ortopæd- og traumekirurgi, behandling af obliterative vaskulære sygdomme samt syndromer som følge af begrænset vaskulær innervation og Littles sygdom og andre encefalopatis ledsaget af dystoni), er dokumentationen for virkningen yderst begrænset og hovedsagelig baseret på mindre undersøgelser med uhensigtsmæssig udformning og en heterogen population. Det vurderes derfor, at virkningen inden for disse indikationer ikke er dokumenteret. I denne henseende tog CHMP til efterretning, at indehaveren af markedsføringstilladelserne for de produkter, for hvilke disse indikationer er godkendt, konkluderede, at dokumentationen for virkningen er utilstrækkelig til at opveje de risici, der er forbundet med lægemidlet, og foreslog, at indikationerne skulle slettes.

På baggrund af de samlede data om tolperisons sikkerhed og virkning vurderede CHMP, at risikoen for overfølsomhed er mere signifikant end hidtil dokumenteret, og at de påviste kliniske fordele derfor kun opvejer risiciene i den begrænsede indikation *symptombehandling af spasticitet som følge af postapopleksi hos voksne*.

Det er en velkendt kendsgerning, at et produkts sikkerhedsprofil kan variere afhængig af formuleringen. Eftersom overfølsomhed er et kendetegn for det aktive stof snarere end for formuleringen, er de bekymringer, der er identificeret i forbindelse med de orale formuleringer, imidlertid også relevante for den parenterale formulering. Indehaveren af markedsføringstilladelserne blev anmodet om at indsende eventuelle eksisterende data til støtte for selskabets sikkerheds- og doseringsanbefalinger, men der blev ikke indsendt relevante data til vurdering, eftersom indehaveren af markedsføringstilladelserne selv konkluderede, at dataene er utilstrækkelige til at konkludere, at

fordelene opvejer risiciene, og foreslog, at markedsføringstilladelserne til de parenterale formuleringer skulle tilbagekaldes.

CHMP godkendte en direkte meddelelse til fagfolk i sundhedssektoren (DHPC) om resultatet af gennemgangen.

Benefit/risk-forhold

Udvalget konkluderede, at benefit/risk-forholdet for orale formuleringer, der indeholder tolperison, kun er positivt under normale anvendelsesbetingelser til symptombehandling af spasticitet som følge af postapopleksi hos voksne, forudsat at de vedtagne ændringer af produktoplysningerne foretages.

Udvalget konkluderede endvidere, at benefit/risk-forholdet for parenterale formuleringer, der indeholder tolperison, ikke er positivt, og anbefaler, at markedsføringstilladelserne herfor tilbagekaldes.

Revurderingsprocedure

Efter vedtagelsen af CHMP's udtalelse og anbefalinger på udvalgets møde i juni 2012 modtoges en anmodning om revurdering fra Gedeon Richter PLC og PP Nature Balance Lizenz GmbH, som var af den opfattelse, at der forelå tilstrækkelig dokumentation til støtte for virkningen af tolperison ved indikationen *behandling af muskulær hypertonicitet og muskelspasmer i forbindelse med lokomotoriske sygdomme*. Indehaverne af markedsføringstilladelserne var ligeledes uenige i CHMP's vurdering af sikkerhedsprofilen for tolperison. Gedeon Richter PLC foreslog at begrænse indikationen til *kortvarig behandling af muskelspasmer hos voksne patienter med akutte uspecifikke lænderygsmærter* med en maksimal behandlingsvarighed på syv dage.

CHMP foretog derfor en ny vurdering af de foreliggende data om virkning ved den pågældende indikation. CHMP vurderede herunder fire samlede analyser (Alken-2005, Farkas-2011, Varga-2011a og Varga-2011b) af randomiserede kliniske undersøgelser (Pratzel 1995, Struck 2002 og Struck 2004) igen og anmodede arbejdsgruppen vedrørende biostatistik (BSWP) om at udtale sig om de samlede analysedata. Efter gennemgang af vurderingen fra BSWP konkluderede CHMP, at der er alvorlig betænkelighed ved egnetheden af den statistiske metode, der blev anvendt til de samlede analyser, hovedsagelig fordi de er baseret på en model med faste effekter i tilstedeværelse af åbenlyst heterogenitet, men specielt fordi hovedbegrundelsen for afvisningen af evidensen er manglende overholdelse af hovedkriterierne i CHMP's dokument vedrørende spørgsmål, der skal tages i betragtning (CPMP/EWP/2330/99). CHMP fandt derfor, at ingen af de forelagte samlede analyser kunne anses for at støtte virkningen af tolperison ved indikationen *behandling af muskulær hypertonicitet og muskelspasmer i forbindelse med lokomotoriske sygdomme* eller ved den foreslåede begrænsede indikation.

CHMP rådførte sig desuden med den videnskabelige rådgivende gruppe vedrørende neurologi (SAG), som erklærede, at den ikke anså resultaterne af de fire samlede analyser for at underbygge virkningen af tolperison. Overordnet fandt SAG, at analyserne ikke var udført tilfredsstillende, og at det ikke på baggrund af de forelagte data var muligt at vurdere, hvordan der i analyserne var taget hensyn til de forskellige karakteristika af populationer og behandlinger. SAG var desuden af den opfattelse, at der ikke kan drages konklusioner om virkningen af tolperison, og at det ligeledes ikke var muligt at udpege bestemte patientundergrupper, der kunne have gavn af behandling med tolperison sammenlignet med andre behandlinger.

CHMP gennemgik desuden en nylig metaanalyse, der blev fremlagt ved den mundtlige redegørelse i oktober 2012. Udvalget var imidlertid betænkeligt ved den anvendte analysemetode og kvaliteten af de enkelte undersøgelser i analysen og konkluderede derfor, at denne metaanalyse ikke yderligere underbyggede virkningen af tolperison. CHMP noterede sig desuden forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om at påtage sig at udføre en klinisk undersøgelse med henblik på at samle supplerende evidens for virkningen af tolperison ved den foreslåede begrænsede indikation

lænderygsmærter, som en forpligtelse efter indbringelsesproceduren samt det tilknyttede udkast til en synopsis af undersøgelsen. Udvalget fandt imidlertid den foreslåede undersøgelse utilstrækkelig til at kunne give afgørende evidens for den potentielle virkning af tolperison ved den ansøgte indikation, navnlig på grund af den foreslåede korte behandlingsvarighed.

Vedrørende sikkerheden af tolperison gennemgik CHMP de foreliggende sikkerhedsdata og fastholdt sine tidligere konklusioner om, at tolperison er forbundet med risiko for overfølsomhedsreaktioner, idet 10 % af alle indberettede tilfælde af overfølsomhed ifølge dataene blev anset for at være livstruende. En årsagssammenhæng med tolperison blev vurderet som i det mindste mulig ved 90 % af alle overfølsomhedsreaktionerne.

På grundlag af det samlede datasæt vedrørende sikkerheden og virkningen af tolperison og under hensyntagen til udtalelserne fra BSWP og SAG fastholdt CHMP sin indledende konklusion om, at risikoen for overfølsomhed er større end antaget på tidspunktet for den oprindelige markedsføringstilladelse, og at fordelene ved tolperison derfor ikke opvejer risiciene ved anvendelse til indikationen *behandling af muskulær hypertonicitet og muskelspasmer i forbindelse med lokomotoriske sygdomme* såvel som ved den foreslåede begrænsede indikation *kortvarig behandling af muskelspasmer hos voksne patienter med akutte uspecifikke lænderygsmærter*.

Udvalget konkluderede derfor, at benefit/risk-forholdet for orale formuleringer, der indeholder tolperison, kun er positivt under normale anvendelsesbetingelser til symptombehandling af postapoplektisk spasticitet hos voksne, forudsat at de vedtagne ændringer af produktoplysningerne foretages.

Begrundelse for ændring/tilbagekaldelse af betingelserne for markedsføringstilladelsen

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget vurderede, at risikoen for overfølsomhedsreaktioner er mere signifikant end hidtil dokumenteret
- udvalget mener, at dokumentationen for klinisk signifikant virkning af tolperison inden for de aktuelt godkendte indikationer er yderst begrænset, og at de potentielle fordele for patienter inden for disse indikationer derfor ikke opvejer risikoen
- udvalget mener endvidere, at der er dokumentation for klinisk signifikant virkning af tolperison i symptombehandling af spasticitet som følge af postapopleksi hos voksne
- udvalget vurderede derfor, at benefit/risk-forholdet for orale formuleringer, der indeholder tolperison, under normale anvendelsesbetingelser:
 - o er positivt for symptombehandling af spasticitet som følge af postapopleksi hos voksne
 - o ikke er positivt for behandling af muskulær hypertonicitet og muskelspasmer i forbindelse med lokomotoriske sygdomme
 - o ikke er positivt for revalidering efter ortopæd- og traumekirurgi
 - o ikke er positivt for behandling af obliterative vaskulære sygdomme samt syndromer som følge af svækket vaskulær innervation
 - o ikke er positivt for behandling af Littles sygdom og andre encefalopatier ledsaget af dystoni

- udvalget konkluderede endvidere, at den potentielle fordel ved parenterale formuleringer, der indeholder tolperison, i fravær af relevante data til støtte for virkningen med de godkendte doseringsanbefalinger ikke opvejer den dokumenterede risiko for overfølsomhed

konkluderede udvalget, at benefit/risk-forholdet for orale formuleringer, der indeholder tolperison, kun er positivt under normale anvendelsesbetingelser til symptombehandling af spasticitet som følge af postapopleksi hos voksne, forudsat at de vedtagne ændringer af produktoplysningerne foretages.

Udvalget konkluderede endvidere, at benefit/risk-forholdet for parenterale formuleringer, der indeholder tolperison, ikke er positivt, og anbefaler, at markedsføringstilladelserne hertil tilbagekaldes.

I overensstemmelse med artikel 32, stk. 4, litra d), i direktiv 2001/83/EF, anbefalede CHMP derfor:

- ændring af markedsføringstilladelsen for de orale formuleringer af de i bilag 1 omhandlede lægemidler, for hvilke de relevante afsnit af produktresuméet og indlægssedlen fremgår af bilag III til udtalelsen,
- inddragelse af markedsføringstilladelsen for parenterale formuleringer af de i bilag I omhandlede lægemidler.

Betingelserne for markedsføringstilladelserne fremgår af bilag IV.

De afvigende holdninger er vedlagt som bilag til denne udtalelse.