

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für

die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen (*orale Formulierungen*)

und

den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen (*parenterale Formulierungen*)

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Tolperison enthaltenden Arzneimitteln (siehe Anhang I)

Tolperison ist ein zentral wirkendes Muskelrelaxans, das zum ersten Mal im Jahr 1956 synthetisiert wurde und in der klinischen Praxis seit den 1960er Jahren angewendet wird. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht ganz bekannt. Es zeigt eine hohe Affinität zum Nervengewebe, mit höchsten Konzentrationen im Hirnstamm, Rückenmark und peripheren Nervengewebe. Die chemische Struktur von Tolperison zeigt Ähnlichkeiten zu Lidocain; diesem ähnlich weist auch Tolperison membranstabilisierende Effekte auf. Tolperison reduziert dosisabhängig den Einstrom von Natrium durch isolierte Nervenmembranen, wobei sowohl die Amplitude als auch die Frequenz von Aktionspotenzialen reduziert wird. Darüber hinaus wurde eine inhibitorische Wirkung auf spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle nachgewiesen, was darauf schließen lässt, dass Tolperison, zusätzlich zu seinem membranstabilisierenden Effekt, auch die Freisetzung von Neurotransmittern reduzieren kann. Tolperison übt seine Wirkung auf 3 Ebenen aus:

- Auf peripherer Ebene stabilisiert es die Membranen der Neurone und unterdrückt somit die Amplitude und die Frequenz der Aktionspotenziale. Es ist zur Hemmung der pathologischen peripheren schmerzinduzierten Nervenimpulse fähig, die verschiedene motorische oder vegetative Reflexe auslösen können, welche zu einem erhöhten Muskeltonus führen würden.
- Auf zentral-spinaler Ebene reduziert Tolperison dosisabhängig die gesteigerte mono- und polysynaptische Reflexaktivität auf ein physiologisches Niveau. Dieser Effekt wurde in verschiedenen Tiermodellen gut nachgewiesen.
- Auf zentral-retikulärer Ebene kann ein Ungleichgewicht zwischen der supraspinalen Steuerung der Bahnung und der Hemmung auch zu einer gesteigerten Reflexaktivität und einem erhöhten Muskeltonus führen. Tolperison reduziert die retikulospinale Bahnung im Hirnstamm und wirkt nachweislich abschwächend bei der experimentellen Gamma-Starre retikulären Ursprungs.

Tolperison enthaltende Arzneimittel sind gegenwärtig in folgenden EU-Ländern zugelassen: Bulgarien, Deutschland, Litauen, Lettland, Polen, Rumänien, Slowakei, Tschechische Republik, Ungarn und Zypern.

Folgende Indikationen sind in mindestens einem Mitgliedstaat zugelassen (der genaue Wortlaut der Indikation kann je nach Arzneimittel variieren):

- Akut- oder Dauerbehandlung von pathologisch erhöhtem Tonus der Skelettmuskulatur bei organischen neurologischen Erkrankungen
- Behandlung von muskulärer Hypertonie und Muskelspasmen im Zusammenhang mit lokomotorischen Krankheiten (z. B. Spondylose, Spondylarthrose, Zervikal- und Lumbalsyndrome, Arthrose der großen Gelenke)
- Rehabilitation nach einem orthopädischen und traumatologischen chirurgischen Eingriff
- Behandlung von obliterierenden Gefäßerkrankungen und Syndromen aufgrund einer beeinträchtigten Gefäßinnervation (z. B. Akrozyanose, Dysbasia angioneurotica intermittens)
- Little-Krankheit (Diplegia spastica infantilis) und andere Enzephalopathien in Begleitung von Dystonie

Am 15. Juli 2011 leitete Deutschland ein Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein. Deutschland vertrat die Auffassung, dass die zahlreichen Berichte, die in der Phase nach der Zulassung über Überempfindlichkeitsreaktionen eingegangen waren, auf ein Sicherheitsproblem

hindeuten, welches durch die eingeschränkten Wirksamkeitsnachweise nicht ausgeglichen wird. Der CHMP wurde daher um ein Gutachten zu der Frage ersucht, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Tolperison enthaltenden Arzneimitteln und zugehörigen Bezeichnungen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgenommen werden sollte.

Klinische Wirksamkeit

Behandlung von pathologisch erhöhtem Tonus der Skelettmuskulatur bei organischen neurologischen Erkrankungen

Diese Indikation wird hauptsächlich durch die Stamenova-Studie (2005) gestützt, die von annehmbarer Qualität ist. In dieser randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Studie wurde die Wirksamkeit von Tolperison bei der symptomatischen Behandlung von Patienten mit einer Spastik infolge eines Schlaganfalls nachgewiesen.

Die in der Studie angewendete Ashworth-Skala ist ein validiertes Instrument, das für die klinische Beurteilung des Spastizitätsgrads allgemein anerkannt ist. Im Durchschnitt zeigte der Ashworth-Score in der Stamenova-Studie in der gesamten ITT (intention-to treat)-Population eine Verbesserung um 32 % und in der Patientensubgruppe, die 300-450 mg/Tag erhielt, um 42 %. Van Denburg et al. (2008) stellten fest, dass bei Patienten mit einer Spastik infolge eines Schlaganfalls eine Veränderung um 33 % auf der Ashworth-Skala mit einer um 1 Punkt veränderten Punktezahl in der medizinischen Gesamtbewertung (Physician's global assessment) korrelierte, was auf eine klinische Relevanz hindeutete. Die Verbesserung auf der Ashworth-Skala ging mit einem statistisch signifikanten Unterschied in der Gesamtbewertung der Wirksamkeit durch die Forscher zugunsten von Tolperison einher. Darüber hinaus begünstigten sekundäre funktionelle Parameter (d. h. der modifizierte Barthel-Index (Bewertung von Alltagsaktivitäten), die Fähigkeit zur Ausführung von normalen Tätigkeiten und die Ausdauer beim Gehen) durchweg Tolperison gegenüber Placebo. Die mittlere maximale 2-Minuten-Gehstrecke betrug beim letzten Besuch ungefähr 70 Meter in der Tolperison-Gruppe und 40 Meter in der Placebo-Gruppe.

In der Stamenova-Studie konnte die Dosis für die Patienten bis auf 900 mg pro Tag titriert werden und deshalb wurde nur eine Subgruppe (35 %) der Patienten unter Tolperison innerhalb des gegenwärtig in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zugelassenen Dosisbereichs (150-450 mg) behandelt. Allerdings stimmten die Ergebnisse zur Wirksamkeit in der Subgruppe, die mit einer täglichen Tolperison-Dosis von bis zu 450 mg/Tag behandelt wurde, mit den Ergebnissen der gesamten ITT-Population überein. Abschließend kann die Stamenova-Studie als eine positive Studie betrachtet werden, deren Ergebnisse auf eine klinisch relevante Wirkung von Tolperison bei der Behandlung von Patienten mit einer Spastik infolge eines Schlaganfalls hindeuten.

Im Gegensatz dazu konnte in der vorzeitig abgebrochenen Avigen-Studie AV650-018 (2007) bei der Population mit multipler Sklerose keine Wirkung nachgewiesen werden. Die Zwischenergebnisse der Untersuchung deuteten darauf hin, dass bei keinem evaluierten Endpunkt zur Wirksamkeit statistische Signifikanz erlangt werden konnte.

In der Feher-Studie (1985) wurde die Rivermead-Skala angewendet, die bei der Bewertung der Motorik von Schlaganfall-Patienten eine hohe Validität und Reliabilität zeigte. Während sich die Ergebnisse aufgrund der fehlenden Placebo-Kontrollgruppe zur Bestätigung der Integrität des Assays schwer interpretieren lassen, liefert diese randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie stützendes Beweismaterial zur Wirksamkeit von Tolperison im Hinblick auf die Verbesserung der Mobilität bei Patienten mit einer Spastik infolge von neurologischen Erkrankungen.

In der Melka-Studie (1997) ging die Reduzierung des Muskeltonus (gemessen mit der Ashworth-Skala) mit einer beständigen Verbesserung der funktionellen Parameter einher, die auf eine klinische

Relevanz schließen lässt. Allerdings umfasste diese Studie nur Patienten mit einer durch Neurolathyrismus ausgelösten Spastik. Neurolathyrismus befällt vornehmlich junge Männer in Hungersnot und tritt generell nicht in europäischen Ländern auf. Daher ist eine Verallgemeinerung der Studienergebnisse auf die vorliegende Indikation fragwürdig. Die Melka-Studie kann nur für die Lieferung von stützendem Beweismaterial für die Wirksamkeit bei der Behandlung von Spastiken infolge von neurologischen Erkrankungen in Betracht gezogen werden.

Zusammengefasst lässt der vorliegende Datensatz auf eine bescheidene Wirkung von Tolperison bei der Behandlung von Spastiken infolge von neurologischen Erkrankungen schließen. Es ist wichtig, hervorzuheben, dass das Beweismaterial für die Wirksamkeit hauptsächlich auf den Ergebnissen der Stamenova-Studie gestützt ist, die ausschließlich Patienten mit einer Spastik infolge eines Schlaganfalls umfasst.

Behandlung von muskulärer Hypertonie und Muskelspasmen im Zusammenhang mit lokomotorischen Krankheiten

In der einzigen zu dieser Indikation durchgeführten Studie, in der die Ergebnisse für den primären Endpunkt eine Überlegenheit von Tolperison gegenüber Placebo zeigten (Pratzel 1995), wurden die entsprechenden Ergebnisse unter Anwendung eines neuen Parameters in der Berechnungsformel erzielt, der nicht vordefiniert war, sondern in der Post-hoc-Analyse eingeführt wurde. Wenn der Nachweis der Wirksamkeit aus einer Studie hergeleitet werden soll, müssen neue Parameter im Vorfeld validiert werden. Darüber hinaus ging die Verbesserung der Druckschmerzschwelle nicht mit einer entsprechenden Verbesserung der Mobilität der Patienten einher. Daher ist nicht plausibel, wie die Reduzierung zur Auslösung von Druckschmerz als eine klinisch relevante Wirkung bei Patienten mit schmerzhaften Reflexmuskelspasmen hätte ausgelegt werden können.

In der Struck-Studie von 2002 konnte beim primären Endpunkt keine signifikante Verbesserung gezeigt werden, und die beiden sekundären Parameter, bei denen eine statistisch signifikante Verbesserung beobachtet werden konnte, sind subjektiv und werden angesichts dessen, dass sie nicht von entsprechenden Verbesserungen in klinisch relevanten Parametern wie Schmerzintensität, Bewegungsschmerz und Motilität begleitet werden, nicht als klinisch bedeutsam erachtet. Auch die Struck-Studie von 2004 konnte beim primären Endpunkt keine signifikante Verbesserung zeigen. Darüber hinaus begannen alle Patienten mit der Einnahme von Dosen, die jeweils höher als die zugelassene Dosis waren. Schließlich konnte auch in der Hodinka-Studie von 2001 kein relevanter Unterschied beim primären Endpunkt gezeigt werden, und der einzige vorübergehende, signifikante Unterschied, der beobachtet wurde, trat am 7. Tag auf der Roland-Morris-Disability-Skala auf und war am 14. Tag verschwunden.

Daraus lässt sich schließen, dass von den vier Hauptstudien zu dieser Indikation, die nach der anfänglichen Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Verfügung gestellt wurden, eine Studie erhebliche Mängel aufwies und die übrigen drei keinen Effekt im Hinblick auf das Ergebnis zur Wirksamkeit aufzeigen konnten.

Rehabilitation nach einem orthopädischen und traumatologischen chirurgischen Eingriff

Die zu dieser Indikation verfügbaren Daten stammen aus zwei Beobachtungsstudien (1986 und 1989) an insgesamt 166 Patienten, denen über einige Wochen täglich 450 mg Tolperison verabreicht wurden. In beiden Studien wurde Tolperison im Rahmen eines Rehabilitationsprogramms an eine äußerst heterogene Population verabreicht, und daher ist es nicht möglich, die Wirkung von Tolperison von der Wirkung anderer Interventionen abzugrenzen. Aus diesem Grund wird der Wirksamkeitsnachweis in dieser speziellen Indikation nicht von diesen Daten gestützt.

Behandlung von obliterierenden Gefäßerkrankungen und Syndromen aufgrund einer beeinträchtigten Gefäßinnervation

Die über die Wirksamkeit von Tolperison in dieser Indikation vorliegenden Informationen sind äußerst begrenzt. Es liegen keine mit der guten klinischen Praxis konforme Studien vor, sondern nur eine aktiv kontrollierte Studie und einige wenige Beobachtungsstudien. Bei der aktiv kontrollierten Studie handelte es sich um eine offene Studie, bei der Pentoxyphyllin als Kontrolle verwendet wurde, und die insgesamt 70 Patienten umfasste.

Little-Krankheit und andere Enzephalopathien in Begleitung von Dystonie

Die über die Wirksamkeit von Tolperison in dieser Indikation vorliegenden Informationen sind äußerst begrenzt. Die einzigen Studien, die hierzu vorliegen, sind beobachtend, wurden an einer heterogenen Population durchgeführt und enthalten äußerst begrenzte Informationen.

Parenterale Formulierung

Es liegen einige wenige Studien vor, in denen die parenterale Formulierung verwendet wurde. Es handelt sich dabei überwiegend um beobachtende Studien, zu denen eine äußerst begrenzte Dokumentation verfügbar ist. Die einzigen ermittelten doppelblinden, placebokontrollierten Studien, in denen parenteral Tolperison angewendet wurde und die annehmbare methodologische Standards aufweisen, wurden in Indikationen durchgeführt, in denen keine Wirksamkeit nachgewiesen wurde, die für das Arzneimittel nie genehmigt worden waren oder umfassten nur eine sehr geringe Anzahl von Patienten in der betreffenden Indikation. Es wurden keine Daten zur Stützung der Dosisempfehlungen vorgelegt.

Klinische Sicherheit

Obwohl kein Fall von Überempfindlichkeit mit tödlichem Ausgang gemeldet wurde, wurden etwa 10 % aller im Zusammenhang mit Tolperison berichteten Fälle als lebensbedrohlich erachtet. Mehr als die Hälfte der Spontanberichte in der Datenbank des Antragstellers betreffen Überempfindlichkeitsreaktionen, gefolgt von unerwünschten Ereignissen (UE) aus den Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Erkrankungen des Nervensystems. Eine Untersuchung der Spontanberichte legt nahe, dass Überempfindlichkeitsreaktionen häufiger bei Frauen, Patienten mit einer vorausgehenden oder bestehenden allergischen Krankheit oder Patienten, die gleichzeitig steroidale Antiphlogistika (NSAID) oder andere Analgetika einnehmen, auftreten. Ein Kausalzusammenhang zu Tolperison wurde bei 90 % aller Überempfindlichkeitsreaktionen zumindest für möglich gehalten.

Es besteht ein Widerspruch zwischen den Mustern der Spontanberichte und denen der Studienberichte. Obwohl in den vorgelegten Studien nur eine geringe Anzahl von Berichten über Überempfindlichkeitsreaktionen festgestellt wurde, machen sie mehr als die Hälfte aller Spontanberichte aus. Überempfindlichkeit kann ein bedeutendes Ereignis darstellen, und es wurden Fälle von anaphylaktischen Reaktionen/anaphylaktischen Schocks berichtet. Die gegenwärtig zugelassenen Produktinformationen scheinen das Risiko nicht angemessen zu widerspiegeln bzw. übermitteln es nicht dem Patienten zur rechtzeitigen Erkennung von Anzeichen für eine Überempfindlichkeit. Es wird zudem zur Kenntnis genommen, dass die Berichtszahlen in Deutschland signifikant höher zu sein scheinen als jene, die über die Datenbank des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen errechnet wurden.

Der Mechanismus der Tolperison-assoziierten Überempfindlichkeit ist unbekannt. Hypothesen beziehen Metabolite von Tolperison als Hapten-Formierungen, die das Immunsystem des Patienten über eine kovalente Modifizierung von Proteinen aktivieren, oder die strukturelle Ähnlichkeit zum Lokalanästhetikum Lidocain mit ein.

Aufgrund des Mangels an angemessenen Daten lässt sich kein sicherer Schluss über die Beeinflussung von Nieren- oder Leberfunktion ziehen, obwohl die vorliegenden Daten keinen Anlass zu Bedenken geben.

Es wurde festgestellt, dass in den Informationen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels im Hinblick auf die Wechselwirkungen, die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sowie die Auswirkung von Lebensmitteln auf die pharmakokinetischen Parameter nicht die neuesten verfügbaren Daten berücksichtigt wurden. Es wurde zudem angemerkt, dass die unerwünschten Ereignisse Verwirrung und Hyperhidrose nicht in den Produktinformationen aller Arzneimittel angeführt sind und dies harmonisiert werden sollte.

Es ist bekannt, dass das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels je nach Formulierung variieren kann. Da Überempfindlichkeit jedoch eher ein Merkmal des Wirkstoffs als der Formulierung ist, sind die Bedenken, die im Zusammenhang mit den oralen Formulierungen nachgewiesen wurden, auch für die parenterale Formulierung relevant. Das Unternehmen, das diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen innehat, wurde gebeten, sämtliche verfügbaren Daten zur Stützung der Sicherheit und der Dosisempfehlungen vorzulegen. Es wurden jedoch keine relevanten Daten zur Bewertung vorgelegt, da der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen selbst zu der Auffassung gelangte, dass die Daten nicht ausreichen, um den Schluss zu ziehen, dass der Nutzen die Risiken überwiegt, und den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der parenteralen Formulierungen vorschlug.

Schlussfolgerung

Der CHMP berücksichtigte die gesamten verfügbaren Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tolperison.

Obwohl kein Fall von Überempfindlichkeit mit tödlichem Ausgang gemeldet wurde, wurden etwa 10 % aller im Zusammenhang mit Tolperison berichteten Fälle als lebensbedrohlich erachtet. Mehr als die Hälfte der Spontanberichte in der Datenbank des Antragstellers betreffen Überempfindlichkeitsreaktionen, gefolgt von unerwünschten Ereignissen (UE) aus den Systemorganklassen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Erkrankungen des Nervensystems. Eine Untersuchung der Spontanberichte legt nahe, dass Überempfindlichkeitsreaktionen häufiger bei Frauen, Patienten mit einer vorausgehenden oder bestehenden allergischen Krankheit oder solchen, die gleichzeitig steroidale Antiphlogistika (NSAID) oder andere Analgetika einnehmen, auftreten. Ein Kausalzusammenhang zu Tolperison wurde bei 90 % aller Überempfindlichkeitsreaktionen zumindest für möglich gehalten.

Es besteht ein Widerspruch zwischen den Mustern der Spontanberichte und denen der Studienberichte. Obwohl in den vorgelegten Studien nur eine geringe Anzahl von Berichten über Überempfindlichkeitsreaktionen festgestellt wurde, machen sie mehr als die Hälfte aller Spontanberichte aus. Überempfindlichkeit kann ein bedeutendes Ereignis darstellen, und es wurden Fälle von anaphylaktischen Reaktionen/anaphylaktischen Schocks berichtet. Die gegenwärtig zugelassenen Produktinformationen scheinen das Risiko nicht angemessen widerzuspiegeln bzw. übermitteln es nicht dem Patienten zur rechtzeitigen Erkennung von Anzeichen für eine Überempfindlichkeit. Es wird zudem zur Kenntnis genommen, dass die Berichtszahlen in Deutschland signifikant höher zu sein scheinen als über die Datenbank des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen errechnet.

Aufgrund des Mangels an angemessenen Daten lässt sich kein sicherer Schluss über die Beeinflussung von Nieren- oder Leberfunktion ziehen, obwohl die vorliegenden Daten keinen Anlass zu Bedenken geben.

Der Mechanismus der Tolperison-assoziierten Überempfindlichkeit ist unbekannt. Hypothesen beziehen die strukturelle Ähnlichkeit zum Lokalanästhetikum Lidocain mit ein und deshalb muss das Risiko für Kreuzreaktionen in den Produktinformationen konsequenterweise dargelegt werden. Die Produktinformationen sollten zudem so überarbeitet werden, dass alle Arzneimittel über einheitliche und aktualisierte Informationen zu Wechselwirkungen, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Auswirkung von Lebensmitteln auf die Bioverfügbarkeit, Beeinflussung von Nieren- oder Leberfunktion und Nebenwirkungen verfügen.

Was die Wirksamkeit betrifft, lässt der vorliegende Datensatz auf eine bescheidende Wirkung von Tolperison bei der Behandlung von Spastiken infolge von neurologischen Erkrankungen schließen, wobei es jedoch wichtig ist, hervorzuheben, dass das Beweismaterial hauptsächlich auf die Ergebnisse der Stamenova-Studie gestützt ist, welche nur Patienten mit einer Spastik infolge eines Schlaganfalls umfasst.

Es existieren auch relevante Studien für die mit lokomotorischen Krankheiten assoziierte Indikation, von denen jedoch die meisten die Wirksamkeit des Arzneimittels nicht nachweisen konnten. Die einzige Studie in dieser Indikation, die ein positives Ergebnis erbrachte, weist signifikante methodologische Mängel auf, welche jedwede Schlussfolgerung über die Wirksamkeit des Arzneimittels ausschließen.

Für die übrigen Indikationen (Rehabilitation nach einem orthopädischen und traumatologischen chirurgischen Eingriff, Behandlung von obliterierenden Gefäßerkrankungen und Syndromen aufgrund einer beeinträchtigten Gefäßinnervation sowie Little-Krankheit und andere Enzephalopathien in Begleitung von Dystonie) liegt äußerst begrenztes Beweismaterial zur Wirksamkeit vor, das überwiegend auf kleine Studien gestützt ist, welche ein unangemessenes Design aufweisen und eine heterogene Population umfassen. Daher wird die Auffassung vertreten, dass die Wirksamkeit in diesen Indikationen nicht nachgewiesen ist. Der CHMP nahm diesbezüglich zur Kenntnis, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, für welche diese Indikationen zugelassen sind, zu der Auffassung gelangte, dass das Beweismaterial für einen Ausgleich der mit dem Arzneimittel assoziierten Risiken nicht ausreicht, und die Streichung dieser Indikationen vorschlug.

Auf der Grundlage der gesamten Daten, die zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tolperison zur Verfügung gestellt wurden, war der CHMP der Auffassung, dass das Risiko für eine Überempfindlichkeit bedeutender ist als bis dahin nachgewiesen worden war, und der aufgezeigte klinische Nutzen folglich nur in der eingeschränkten Indikation *symptomatische Behandlung von Spastiken infolge eines Schlaganfalls bei Erwachsenen* gegenüber den Risiken überwiegt.

Es ist bekannt, dass das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels je nach Formulierung variieren kann. Da Überempfindlichkeit jedoch eher ein Merkmal des Wirkstoffs als der Formulierung ist, sind die Bedenken, die im Zusammenhang mit den oralen Formulierungen nachgewiesen wurden, auch für die parenterale Formulierung relevant. Das Unternehmen, das diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen innehat, wurde gebeten, sämtliche verfügbaren Daten zur Stützung der Sicherheit und der Dosisempfehlungen vorzulegen. Es wurden jedoch keine relevanten Daten zur Bewertung vorgelegt, da der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen selbst zu der Auffassung gelangte, dass die Daten nicht ausreichten, um den Schluss zu ziehen, dass der Nutzen die Risiken überwiegt, und den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der parenteralen Formulierungen vorschlug.

Der CHMP befürwortete eine Mitteilung, sprich eine Mitteilung an die Angehörigen der Gesundheitsberufe (Dear Healthcare Professional Communication, DHPC), um das Ergebnis der vorliegenden Prüfung bekannt zu geben.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tolperison enthaltenden oralen Formulierungen unter normalen Anwendungsbedingungen nur bei der symptomatischen Behandlung von Spastiken infolge eines Schlaganfalls bei Erwachsenen positiv ist, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen in den Produktinformationen.

Darüber hinaus schloss der CHMP, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tolperison enthaltenden parenteralen Formulierungen nicht günstig ist und empfiehlt den Widerruf der entsprechenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen.

Überprüfungsverfahren

Nach Annahme des Gutachtens und der Empfehlungen während der Sitzung des CHMP im Juni 2012 wurde von Gedeon Richter PLC und PP Nature Balance Lizenz GmbH ein Überprüfungsverfahren angefordert, da sie der Ansicht waren, dass angemessene Daten zur Unterstützung der Wirksamkeit bei der *„Behandlung von muskulärer Hypertonie und Muskelspasmen im Zusammenhang mit lokomotorischen Krankheiten“* vorgelegen haben. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen waren auch mit der Beurteilung des Sicherheitsprofils von Tolperison durch den CHMP nicht einverstanden. Gedeon Richter PLC machte den Vorschlag, das Anwendungsgebiet auf die *„Kurzzeitbehandlung von Muskelspasmen bei erwachsenen Patienten mit akuten nicht-spezifischen Schmerzen im unteren Rücken“* mit einer maximalen Behandlungsdauer von 7 Tagen zu beschränken.

Der CHMP nahm daher eine erneute Beurteilung der verfügbaren Wirksamkeitsdaten für das betroffene Anwendungsgebiet vor. Insbesondere beurteilte der CHMP erneut 4 gepoolte Analysen (Alken-2005, Farkas-2011, Varga-2011a und Varga-2011b) von randomisierten klinischen Prüfungen (Pratzel 1995, Struck 2002 und Struck 2004) und bat die Arbeitsgruppe Biostatistik (Biostatistics Working Party, BSWP), Stellung zu den gepoolten Analysedaten zu nehmen. Unter Berücksichtigung der Beurteilung durch die BSWP gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass ernste Bedenken bezüglich der Angemessenheit der für die gepoolten Analysen angewandten statistischen Methodik bestünden, hauptsächlich, weil die Analysen auf Modellen mit fixen Effekten bei Bestehen offensichtlicher Heterogenität beruhten, aber insbesondere weil sich die Hauptbegründung für das Ablehnen der Evidenz auf die fehlende Einhaltung der Schlüsselkriterien bezieht, die im Dokument *CHMP Points to consider* (CPMP/EWP/2330/99) aufgeführt sind. Infolgedessen gelangte der CHMP zu der Ansicht, dass die vorgelegten gepoolten Analysen weder bei der *„Behandlung von muskulärer Hypertonie und Muskelspasmen im Zusammenhang mit lokomotorischen Krankheiten“* noch beim vorgeschlagenen eingeschränkten Anwendungsgebiet als unterstützend für den Nachweis der Wirksamkeit von Tolperison gelten können.

Der CHMP konsultierte außerdem die wissenschaftliche Beratungsgruppe für Neurowissenschaft (SAG). Die SAG erklärte, dass sie die Ergebnisse der 4 gepoolten Analysen für die Wirksamkeit von Tolperison nicht als unterstützend ansehen könne. Insgesamt vertrat die SAG die Ansicht, dass die Analysen nicht angemessen durchgeführt worden seien und die vorgelegten Daten eine Beurteilung darüber, wie die verschiedenen Populations- und Behandlungsmerkmale für die Analysen berücksichtigt wurden, nicht zuließen. Die SAG war auch der Meinung, dass es weder möglich sei, eine Schlussfolgerung bezüglich der Wirksamkeit von Tolperison zu ziehen noch spezifische Patienten-Untergruppen zu identifizieren, die von der Behandlung mit Tolperison im Vergleich zu anderen Behandlungen profitieren könnten.

Der CHMP berücksichtigte außerdem eine jüngst durchgeführte Meta-Analyse, die im Rahmen der Anhörung im Oktober 2012 vorgestellt wurde, äußerte jedoch Bedenken in Bezug auf die Methodik der Analyse und die Qualität der aufgenommen einzelnen Studien und gelangte daher zu dem Schluss, dass diese Meta-Analyse keine zusätzliche Unterstützung für die Wirksamkeit von Tolperison darstelle. Der CHMP nahm auch den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, als Verpflichtung nach der Befassung eine klinische Studie zur Erfassung zusätzlicher Evidenz für die Wirksamkeit von Tolperison im vorgeschlagenen beschränkten

Anwendungsgebiet in Bezug auf Schmerzen im unteren Rücken durchzuführen, sowie den entsprechenden Entwurf der Studiensynopsis zur Kenntnis. Allerdings vertrat der Ausschuss die Ansicht, dass die vorgeschlagene Studie nicht angemessen sei, um schlüssige Evidenz in Bezug auf die potenzielle Wirksamkeit von Tolperison im vorgeschlagenen Anwendungsgebiet zu liefern, insbesondere aufgrund der vorgeschlagenen kurzen Behandlungsdauer.

Bezüglich der Sicherheit von Tolperison überprüfte der CHMP die verfügbaren Sicherheitsdaten und blieb bei seiner vorherigen Schlussfolgerung, dass ein Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit Tolperison besteht; Daten zeigen, dass 10 % aller berichteten Fälle von Überempfindlichkeit als lebensbedrohlich gelten. Ein Kausalzusammenhang mit Tolperison wurde bei 90 % aller Überempfindlichkeitsreaktionen als mindestens möglich beurteilt.

Basierend auf der Gesamtheit der verfügbaren Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tolperison und nach Kenntnisnahme der Meinungen der BSWP und der SAG bestätigte der CHMP seine anfängliche Schlussfolgerung, dass das Risiko einer Überempfindlichkeit bedeutender sei, als zuvor zum Zeitpunkt der anfänglichen Genehmigung für das Inverkehrbringen bekannt war, und infolgedessen die Risiken bei der *„Behandlung von muskulärer Hypertonie und Muskelspasmen im Zusammenhang mit lokomotorischen Krankheiten“ sowie beim vorgeschlagenen beschränkten Anwendungsgebiet der „Kurzzeitbehandlung von Muskelspasmen bei erwachsenen Patienten mit akuten nicht-spezifischen Schmerzen im unteren Rücken“* den Nutzen von Tolperison überwiegen würden.

Der Ausschuss gelangte daher zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tolperison enthaltenden oralen Formulierungen unter normalen Anwendungsbedingungen nur bei der symptomatischen Behandlung von Erwachsenen mit einer Spastik infolge eines Schlaganfalls unter Berücksichtigung der vereinbarten Änderungen an den Produktinformationen positiv sei.

Gründe für die Änderung/den Widerruf der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss war der Ansicht, dass das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen bedeutender ist als zuvor nachgewiesen wurde.
- Der Ausschuss ist der Meinung, dass das Beweismaterial für eine klinische relevante Wirksamkeit von Tolperison in den gegenwärtig zugelassenen Indikationen äußerst begrenzt ist, und daher der mögliche Nutzen für Patienten in diesen Indikationen von dem nachgewiesenen Risiko überwogen wird.
- Der Ausschuss vertritt zudem die Ansicht, dass Beweise für eine klinisch signifikante Wirksamkeit von Tolperison bei der symptomatischen Behandlung von Spastiken infolge eines Schlaganfalls bei Erwachsenen vorliegen.
- Daher war der Ausschuss der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tolperison enthaltenden oralen Formulierungen unter normalen Anwendungsbedingungen:
 - Positiv für die symptomatische Behandlung von Spastiken infolge eines Schlaganfalls bei Erwachsenen ist.
 - Nicht positiv für die Behandlung von muskulärer Hypertonie und Muskelspasmen im Zusammenhang mit lokomotorischen Krankheiten ist.
 - Nicht positiv für die Rehabilitation nach einem orthopädischen und traumatologischen chirurgischen Eingriff ist.

- Nicht positiv für die Behandlung von obliterierenden Gefäßerkrankungen und Syndromen aufgrund einer beeinträchtigten Gefäßinnervation ist.
- Nicht positiv bei der Little-Krankheit und anderen Enzephalopathien in Begleitung von Dystonie ist.
- Des Weiteren gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass in Anbetracht der fehlenden relevanten Daten zur Stützung der Wirksamkeit im Rahmen der zugelassenen Dosisempfehlungen der mögliche Nutzen von Tolperison enthaltenden parenteralen Formulierungen von dem nachgewiesenen Risiko für Überempfindlichkeit überwogen wird.

Deshalb gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tolperison enthaltenden oralen Formulierungen unter normalen Anwendungsbedingungen nur bei der symptomatischen Behandlung von Spastiken infolge eines Schlaganfalls bei Erwachsenen positiv ist, unter Einbeziehung der vereinbarten Änderungen in den Produktinformationen.

Darüber hinaus schloss der CHMP, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tolperison enthaltenden parenteralen Formulierungen nicht günstig ist und empfiehlt den Widerruf der entsprechenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen.

Daher empfahl der CHMP gemäß Artikel 32 Absatz 4 Buchstabe d der Richtlinie 2001/83/EG Folgendes:

- Die Änderung der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen der oralen Formulierungen der Arzneimittel, auf die in Anhang I Bezug genommen wird und die die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage in Anhang III des Gutachtens dargelegt sind.
- Den Widerruf der Genehmigung für das Inverkehrbringen der parenteralen Formulierungen der Arzneimittel, auf die in Anhang I Bezug genommen wird.

Die Bedingungen, die die Genehmigungen für das Inverkehrbringen betreffen, sind in Anhang IV dargelegt.

Die divergierenden Positionen sind diesem Gutachten beigelegt.