



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Den 21. januar 2013
EMA/673365/2012 rev.1
EMA/H/ A-31/1311

Spørgsmål og svar om gennemgangen af lægemidler indeholdende tolperison

Resultatet af en procedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, som ændret

Den 21. juni 2012 afsluttede Det Europæiske Lægemiddelagentur en gennemgang af sikkerheden og virkningen af tolperison. Agenturets udvalg for lægemidler til mennesker (CHMP) konkluderede, at fordelene ved lægemidler, der indeholder tolperison og gives oralt (gennem munden), fortsat er større end risiciene, men at deres anvendelse bør indskrænkes til behandling af voksne med postapoplektisk spasticitet (muskeltivhed efter slagtilfælde). Udvalget anbefalede desuden, at markedsføringstilladelse for lægemidler, der indeholder tolperison og gives ved injektion, inddrages i hele Den Europæiske Union (EU). Efter fornyet gennemgang bekræftede udvalget disse anbefalinger den 18. oktober 2012.

Hvad er tolperison?

Tolperison er et muskelafslappende middel. Lægemidler indeholdende tolperison har været godkendt i flere lande i EU siden 1960'erne til behandling af muskelspasmer (ufrivillige muskelsammentrækninger) og spasticitet forårsaget af forskellige sygdomme. Disse sygdomme er neurologiske sygdomme (sygdomme, der berører hjernen eller nerverne, såsom multipel sklerose), sygdomme i bevægeapparatet (sygdomme i rygsøjlen og store led som hoftelæddene), karsygdomme, rehabilitering efter operationer og Littles sygdom (også kaldet cerebral parese, en sjælden sygdom, der skyldes beskadigelse af de dele af hjernen, der styrer bevægelserne).

Det vides ikke nøjagtigt, hvordan tolperison virker, men det antages at virke på hjernen og rygmærven ved at dæmpe de nerveimpulser, der får musklerne til at trække sig sammen og blive stive. Ved at dæmpe disse impulser menes tolperison at nedsætte muskelsammentrækningerne, så stivheden mindskes.

Lægemidler indeholdende tolperison fås under forskellige handelsnavne som tabletter og/eller injektionsvæske i Bulgarien, Cypern, Tjekkiet, Tyskland, Ungarn, Letland, Litauen, Polen, Rumænien og Slovakiet.



Hvorfor blev lægemidler indeholdende tolperison gennemgået på ny?

Lægemidler indeholdende tolperison er blevet udviklet af forskellige virksomheder og er godkendt ved nationale procedurer i EU's medlemsstater. De anvendes derfor til behandling af forskellige sygdomme i forskellige lande. I Tyskland blev flere af de indikationer, der er godkendt i andre lande, ikke godkendt, da den tyske lægemiddelstyrelse fandt, at virkningen af tolperison ikke var påvist til disse indikationer. Desuden er der efter markedsføring kommet talrige indberetninger om hypersensitivitetsreaktioner (allergiske reaktioner) over for tolperison i Tyskland. Den tyske lægemiddelstyrelse var derfor af den opfattelse, at der burde foretages en fuldstændig vurdering af forholdet mellem fordele og risici ved tolperison til alle de godkendte indikationer. Den 15. juli 2011 anmodede den CHMP om at fremsætte en udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelseerne for lægemidler indeholdende tolperison burde opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages i hele EU.

Hvilke data gennemgik CHMP?

CHMP gennemgik data om virkningen af tolperison ved oral indgift og ved injektion til de forskellige indikationer, herunder data fra offentliggjorte kliniske undersøgelser og analyser fremlagt af de virksomheder, der markedsfører disse lægemidler. Udvalget gennemgik desuden de foreliggende data om bivirkninger, der var indberettet spontant efter markedsføring.

Hvilke konklusioner traf CHMP?

CHMP bemærkede, at de fleste af undersøgelserne med oral indgift af tolperison var udført i 1960'erne og 1970'erne og var af lavere standard end den, der forventes i dag. De foreliggende data til underbygning af anvendelsen af tolperison ved sygdomme i bevægeapparatet, karsygdomme, rehabilitering efter operationer og Littles sygdom er begrænsede og ikke overbevisende. Kun til behandling af spasticitet ved neurologiske sygdomme fandtes én undersøgelse at være af acceptabel kvalitet. Undersøgelsen viste en moderat bedring på 32% i spasticitet ved oral indgift af tolperison, sammenholdt med en bedring på 14% med placebo (virkningsløs behandling). Undersøgelsen omfattede imidlertid kun voksne med postapoplektisk spasticitet.

Vedrørende sikkerheden af tolperison bemærkede CHMP, at over halvdelen af de spontane indberetninger af bivirkninger med tolperison var hypersensitivitetsreaktioner, hvorimod der kun var indberettet få hypersensitivitetsreaktioner under de kliniske undersøgelser til støtte for markedsføringstilladelsen for tolperison. Udvalget anbefalede derfor, at produktoplysningerne opdateres, så de afspejler denne risiko, og udvides med en advarsel om tegn på hypersensitivitet.

På baggrund af de foreliggende data og i betragtning af, at risikoen for hypersensitivitetsreaktioner er større end det tidligere er fremgået, konkluderede CHMP derfor, at fordelene ved lægemidler til oral indtagelse af tolperison fortsat kun overstiger risiciene til behandling af postapoplektisk spasticitet hos voksne. Da der kun findes meget begrænsede data til underbygning af sikkerheden og dosis anbefalingerne for tolperison til injektion, konkluderede CHMP, at fordelene ved denne formulering ikke overstiger de konstaterede risici, og at markedsføringstilladelseerne for lægemidler indeholdende tolperison til injektion bør inddrages.

CHMP bekræftede ovenstående konklusioner efter fornyet overvejelse af sin udtalelse. Den ændrede produktinformation til læger og patienter er gengivet i sin helhed [her](#).

Hvad anbefales der for patienterne?

- Patienterne bør være opmærksomme på, at fordelene ved tolperison til oral indgift fortsat kun overstiger risiciene til behandling af postapoplektisk spasticitet hos voksne.

- Patienter, der aktuelt får tolperison til andre indikationer eller får tolperison som injektionspræparat, bør tage dette op med lægen ved næste planlagte besøg, så de kan overgå til anden passende behandling.
- Patienterne bør være opmærksomme på symptomer på hypersensitivitet i form af rødme, udslæt, stærk hudkløe (med hævede områder), hvæsende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær, synkebesvær, hurtig hjerterytme, for lavt blodtryk og hurtigt blodtryksfald. Patienter, der får nogen af disse symptomer, bør stoppe med at bruge tolperison og kontakte lægen.
- Patienter, der ønsker yderligere oplysninger, bør kontakte lægen eller apotekspersonalet.

Hvad anbefales der for de ordinerende læger?

- De ordinerende læger bør være opmærksomme på, at indikationen for tolperison til oral indgift er blevet indskrænket til behandling af postapoplektisk spasticitet hos voksne. Lægerne bør ophøre med at ordinere tolperison til andre indikationer.
- De ordinerende læger bør være opmærksomme på, at tolperison som injektionspræparat ikke længere må anvendes i EU.
- Patienterne bør informeres om mulighederne for hypersensitivitetsreaktioner under behandling med tolperison. Hvis der optræder symptomer på hypersensitivitet, bør behandlingen seponeres øjeblikkelig.

Europa-Kommissionen traf en afgørelse om denne udtalelse den 21. januar 2013.