



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Fragen und Antworten zu der Überprüfung von Tolperison enthaltenden Arzneimitteln

Ausgang eines Verfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG in der
geänderten Fassung

Am 21. Juni 2012 schloss die Europäische Arzneimittel-Agentur eine Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tolperison ab. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur kam zu dem Schluss, dass der Nutzen von oral (über den Mund) verabreichten Tolperison enthaltenden Arzneimitteln gegenüber den Risiken weiterhin überwiegt, ihre Anwendung jedoch auf die Behandlung von Erwachsenen mit Spastik infolge eines Schlaganfalls (Muskelsteifigkeit) beschränkt werden sollte. Der Ausschuss empfahl darüber hinaus, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Tolperison enthaltenden Arzneimitteln, die über Injektion verabreicht werden, in der gesamten Europäischen Union (EU) zu widerrufen.

Nach erneuter Prüfung bestätigte der Ausschuss diese Empfehlungen am 18. Oktober 2012.

Was ist Tolperison?

Tolperison ist ein Muskelrelaxans. Tolperison enthaltende Arzneimittel sind seit den 1960er Jahren in mehreren Ländern der EU für die Behandlung von Muskelspasmen (unfreiwillige Zusammenziehung von Muskeln) und Spastik zugelassen, die auf verschiedene Erkrankungen zurückgehen. Dazu zählen neurologische Erkrankungen (des Gehirns oder der Nerven, wie z. B. multiple Sklerose), Erkrankungen des Bewegungsapparates (der Wirbelsäule und der großen Gelenke, wie z. B. der Hüfte), vaskuläre Erkrankungen (die Blutgefäße betreffend), Rehabilitation nach Operationen und die Little-Krankheit (auch bekannt unter der Bezeichnung Zerebralparese, eine seltene Krankheit, bei der Teile des Gehirns geschädigt sind, die Bewegungen steuern).

Der genaue Wirkmechanismus von Tolperison ist nicht bekannt. Es wird jedoch angenommen, dass es im Gehirn und im Rückenmark wirkt und dort Nervensignale abschwächt, die dazu führen, dass sich die Muskeln zusammenziehen und steif werden. Durch die Abschwächung dieser Signale, so wird vermutet, verringert Tolperison die Kontraktion der Muskeln und lindert Versteifungen.

Tolperison enthaltende Arzneimittel sind als Tabletten und/oder als Injektionslösung unter verschiedenen Handelsnamen in Bulgarien, Deutschland, Lettland, Litauen, Polen, Rumänien, der Slowakei, der Tschechischen Republik, Ungarn und Zypern erhältlich.



Warum wurden Tolperison enthaltende Arzneimittel überprüft?

Da Tolperison enthaltende Arzneimittel von mehreren Unternehmen entwickelt wurden und im Rahmen von nationalen Verfahren in den EU-Mitgliedstaaten zugelassen wurden, werden sie in den verschiedenen Ländern zur Behandlung verschiedener Erkrankungen eingesetzt. In Deutschland wurden bestimmte Indikationen, die in anderen Ländern genehmigt wurden, nicht zugelassen, da die deutsche Arzneimittelbehörde der Auffassung war, dass die Wirksamkeit von Tolperison für diese Indikationen nicht nachgewiesen worden war. Darüber hinaus gab es in Deutschland nach der Zulassung zahlreiche Berichte über Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen) auf Tolperison. Daher war die deutsche Arzneimittelbehörde der Ansicht, dass eine vollständige Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Tolperison für alle zugelassenen Indikationen durchgeführt werden sollte. Sie ersuchte den CHMP am 15. Juli 2011 um ein Gutachten zu der Frage, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Tolperison enthaltenden Arzneimitteln in der gesamten EU aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollten.

Welche Daten hat der CHMP überprüft?

Der CHMP prüfte Daten zur Wirksamkeit von oralem und injizierbarem Tolperison in den verschiedenen Indikationen, darunter Daten aus veröffentlichten klinischen Studien sowie Analysen verschiedener Studien, die von den Unternehmen, die diese Arzneimittel vermarkten, vorgelegt wurden. Der Ausschuss überprüfte darüber hinaus die nach der Markteinführung gesammelten Daten aus Spontanmeldungen über Nebenwirkungen.

Welche Schlussfolgerungen zog der CHMP?

Der CHMP stellte fest, dass die meisten Studien zu oralem Tolperison, die in den 1960er und 1970er Jahren durchgeführt wurden, dem heutigen Standard nicht mehr entsprechen. Die vorliegenden Daten, mit denen die Anwendung von Tolperison enthaltenden Arzneimitteln bei Erkrankungen des Bewegungsapparats, Gefäßerkrankungen, der Rehabilitation nach Operationen und der Little-Krankheit begründet werden soll, sind begrenzt und nicht überzeugend. Nur im Hinblick auf die Behandlung der durch neurologische Erkrankungen verursachten Spastik wies eine der Studien eine Qualität auf, die als akzeptabel angesehen wurde. Diese Studie zeigte unter oralem Tolperison eine mittelgradige Besserung der Spastik um 32 % auf, verglichen mit einer Besserung um 14 % in der Gruppe, die Placebo (eine Scheinbehandlung) erhielt. In der Studie waren jedoch ausschließlich Erwachsene mit Spastik infolge eines Schlaganfalls untersucht worden.

Im Hinblick auf die Sicherheit von Tolperison stellte der CHMP fest, dass es sich bei mehr als der Hälfte der Spontanmeldungen über Nebenwirkungen von Tolperison um Überempfindlichkeitsreaktionen handelte, wohingegen während der klinischen Prüfungen zur Erlangung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Tolperison nur wenige Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet worden waren. Der Ausschuss empfahl daher, die Produktinformationen zu aktualisieren, um auf dieses Risiko hinzuweisen und um einen Warnhinweis hinsichtlich der Anzeichen für eine Überempfindlichkeitsreaktion aufzunehmen.

Gestützt auf die Auswertung der aktuell vorliegenden Daten und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen höher ist, als zuvor angenommen worden war, gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass der Nutzen von oralen Tolperison enthaltenden Arzneimitteln nur dann weiterhin gegenüber den Risiken überwiegt, wenn sie zur Behandlung von Spastik infolge eines Schlaganfalls bei Erwachsenen angewendet werden. In Anbetracht der äußerst begrenzten Daten, die zur Stützung der Sicherheit und der Dosisempfehlungen von injizierbarem Tolperison vorliegen, gelangte der CHMP darüber hinaus zu dem Schluss, dass der Nutzen dieser Formulierung

gegenüber den festgestellten Risiken nicht überwiegt und dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Tolperison enthaltenden Arzneimitteln, die durch Injektion verabreicht werden, widerrufen werden sollten.

Der CHMP bestätigte die obigen Schlussfolgerungen nach Überprüfung seines Gutachtens. Die vollständigen Änderungen der Informationen für Ärzte und Patienten finden Sie [hier](#).

Wie lauten die Empfehlungen für Patienten?

- Patienten sollten sich darüber im Klaren sein, dass der Nutzen von oralem Tolperison gegenüber den Risiken nur dann überwiegt, wenn das Arzneimittel zur Behandlung von Spastik infolge eines Schlaganfalls bei Erwachsenen angewendet wird.
- Patienten, die derzeit Tolperison für eine andere Indikation oder injizierbares Tolperison anwenden, sollten bei ihrer nächsten Routineuntersuchung mit ihrem Arzt sprechen, damit sie auf eine geeignete alternative Behandlung umgestellt werden können.
- Patienten sollten wissen, dass Symptome einer Überempfindlichkeit Hitzewallungen, Ausschlag, schwerer Juckreiz der Haut (mit Schwellungen), Keuchen, Atembeschwerden, Schluckbeschwerden, beschleunigter Herzschlag, niedriger Blutdruck und schneller Abfall des Blutdrucks sein können. Patienten sollten bei Auftreten eines dieser Symptome die Anwendung von Tolperison abbrechen und ihren Arzt informieren.
- Patienten, die Fragen haben, sollten mit ihrem Arzt oder Apotheker sprechen.

Wie lauten die Empfehlungen für verordnende Ärzte?

- Verordnende Ärzte werden darüber informiert, dass die Indikation für orales Tolperison auf die Behandlung von Spastik infolge eines Schlaganfalls bei Erwachsenen beschränkt wurde. Für alle anderen Indikationen sollte Tolperison nicht mehr verordnet werden.
- Verordnende Ärzte werden darüber informiert, dass injizierbares Tolperison in der EU nicht länger angewendet werden sollte.
- Patienten sollten über die Möglichkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen während der Behandlung mit Tolperison informiert werden. Wenn Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden.

Eine Entscheidung der Europäischen Kommission über dieses Gutachten erging am 21. Januar 2013.