



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Kérdések és válaszok a tolperizon-tartalmú gyógyszerek felülvizsgálatával kapcsolatban

A módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében lefolytatott eljárás eredményei

Az Európai Gyógyszerügynökség 2012. június 21-én elvégezte a tolperizon biztonságosságával és hatásosságával kapcsolatos felülvizsgálatot. Az Ügynökség emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel foglalkozó bizottsága (CHMP) arra a következtetésre jutott, hogy a szájon át alkalmazott tolperizon-tartalmú gyógyszerek előnyei továbbra is meghaladják a kockázatokat, de használatukat stroke-ot (ún. sztrók, más néven szélütés) követő spaszticitásban (merevségben) szenvedő felnőttek kezelésére kell korlátozni. A bizottság azt is javasolta, hogy az injekcióban beadott tolperizon-tartalmú gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét az Európai Unió (EU) összes országában vonják vissza.

Az újbóli vizsgálat után a bizottság 2012. október 18-án megerősítette ezeket ajánlásokat.

### Milyen típusú gyógyszer a tolperizon?

A tolperizon egy izomlazító. Az 1960-as évek óta a tolperizon-tartalmú gyógyszereket több európai uniós országban engedélyezték izomgörcsök (önkéntelen összehúzódások) és különböző állapotok által okozott spaszticitás kezelésére. Ezek közé tartoznak a neurológiai betegségek (az aggyal vagy idegekkel kapcsolatos betegségek, például a sclerosis multiplex), a mozgásszervi betegségek (a gerinccel és nagy ízületekkel, például csípővel kapcsolatos betegségek), az érrendszeri betegségek (a véredényekkel kapcsolatos betegségek), a műtét utáni rehabilitáció és a Little-kór (cerebrális parézisként is ismert ritka betegség, melyben a mozgást szabályozó agyi részek sérülést szenvedtek).

A tolperizon működésének pontos módja nem ismeretes, de feltehetően az agyon és a gerinccel át hatva csökkenti az izmok összehúzódását és lemerevedését okozó idegimpulzusokat. Az impulzusok csökkentésével a tolperizon feltehetően csökkenti az izomösszehúzódást, és ezzel hozzájárul a spaszticitás enyhítéséhez.

A tolperizon-tartalmú gyógyszerek különféle márkanevek alatt, tablettá és/vagy oldatos injekció formájában kaphatók Bulgáriában, Cipruson, a Cseh Köztársaságban, Németországban, Magyarországon, Lettországon, Litvániában, Lengyelországban, Romániában és Szlovákiában.



## **Miért került sor a tolperizon-tartalmú gyógyszerek felülvizsgálatára?**

Mivel a tolperizon-tartalmú gyógyszereket különböző vállalatok fejlesztették ki, és az Európai Unió tagállamaiban nemzeti eljárások útján kaptak forgalomba hozatali engedélyt, a különböző országokban eltérő betegségek kezelésére használatosak. A más országokban jóváhagyott javallatok közül Németország többet nem engedélyezett, mert a német gyógyszerügynökség úgy vélte, hogy a tolperizon hatásossága azokban a javallatokban nem bizonyított. Továbbá, Németországban az engedélyezés utáni fázisban számos jelentés érkezett be a tolperizon okozta túlérzékenységi (allergiás) reakciókról. Ennek következményeként a német gyógyszerügynökség úgy vélte, hogy a tolperizon teljes előny-kockázat értékelését el kell végezni az összes engedélyezett javallat esetében. 2011. július 15-én Németország a CHMP véleményét kérte azzal kapcsolatban, hogy a tolperizon-tartalmú készítmények Európai Unió forgalomba hozatali engedélyeinek fenntartását, felfüggesztését, módosítását vagy visszavonását javasolja-e.

## **Milyen adatokat vizsgált felül a CHMP?**

A CHMP felülvizsgálta a különféle javallatokban alkalmazott belsőleges és injektálható tolperizon hatásosságára vonatkozó adatokat, beleértve a szakirodalomban publikált klinikai vizsgálatokból és a különféle vizsgálatok elemzéséből származó adatokat, melyeket a gyógyszereket forgalomba hozó vállalatok bocsátottak rendelkezésre. A bizottság felülvizsgálta az engedélyezést követően a mellékhatásokra vonatkozóan beküldött spontán jelentésekből rendelkezésre álló adatokat is.

## **Milyen következtetéseket vont le a CHMP?**

A CHMP megjegyezte, hogy a belsőleges úton alkalmazott tolperizzal az 1960-as és 1970-es évek folyamán végzett vizsgálatok többségének minősége alacsonyabb volt a jelenleg elvárttól. A mozgásszervi betegségekben, érrendszeri betegségekben, a műtét utáni rehabilitációban és a Little-kórban alkalmazott tolperizon-tartalmú gyógyszerek használatának alátámasztására rendelkezésre álló adatok korlátozottak és nem meggyőzőek. Csak a neurológiai betegségek által okozott merevség kezelése esetében végeztek egy elfogadható minőségű vizsgálatot, mely a belsőleges tolperizon esetében a spaszticitás 32%-os mérsékelt javulását mutatta ki a placebót (hatóanyag nélküli kezelést) kapó csoportban talált 14%-os javuláshoz képest. A vizsgálatot azonban kizárólag a stroke-ot követő spaszticitásban szenvedő felnőtteknél végezték.

A tolperizon biztonságosságával kapcsolatban a CHMP megjegyezte, hogy a tolperizon mellékhatásaira vonatkozó spontán jelentések több mint a felében túlérzékenységi reakció szerepelt, míg a tolperizon forgalomba hozatali engedélyét alátámasztó klinikai vizsgálatok folyamán csak kevés túlérzékenységi reakciót figyeltek meg. Ennek megfelelően a bizottság javaslata szerint a beteg tájékoztatást oly módon kell frissíteni, hogy tükrözze ezt a kockázatot, és tartalmazza a túlérzékenység jeleire vonatkozó figyelmeztetést is.

Ezért a jelenleg rendelkezésre álló adatok értékelése alapján, és figyelembe véve, hogy a túlérzékenységi reakciók kockázata jelentősebb a korábban azonosítottnál, a CHMP azt a következtetést vonta le, hogy a tolperizon-tartalmú belsőleges gyógyszerek előnyei csak a felnőttek stroke-ot követő spaszticitásának kezelésének esetében haladják meg a kockázatokat. Továbbá, mivel az injektálható tolperizon biztonságosságát és adagolási ajánlásait alátámasztó adatok különösen korlátozottak, a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a készítmény előnyei nem haladják meg az azonosított kockázatokat, és ezért a tolperizon-tartalmú injektálható gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét visszavonta.

A véleménye újbóli felülvizsgálata után a CHMP megerősítette a fenti következtetést. Az orvosoknak és a betegeknek szóló információk összes módosítása [itt](#) olvasható.

### **Melyek a bizottság ajánlásai a betegek számára?**

- A betegeknek tudniuk kell, hogy a belsőleges tolperizon előnyei kizárólag a felnőttek stroke-ot követő spaszticitásának kezelése esetében haladják meg a kockázatokat.
- A tolperizont jelenleg más javallatban alkalmazó, vagy injektálható tolperizont használó betegek beszéljenek orvosukkal a következő rutin vizit során, hogy átállhassanak a megfelelő alternatív kezelésre.
- Fel kell rá hívni a betegek figyelmét, hogy a túlérzékenység tünetei közé tartozhat a kipirosodás, a kiütés, a bőr súlyos viszketése (a bőrből kiemelkedő kiütésekkel), a zihálás, a nehézlégzés, a nyelési nehézség, a gyors szívverés, az alacsony vérnyomás és a gyors vérnyomásemés. A felsorolt tünetek bármelyikét észlelő betegek szakítsák meg a tolperizon szedését, és értesítsék kezelőorvosukat.
- Kérdéseikkel a betegek forduljanak orvosukhoz vagy gyógyszerészükhöz.

### **Melyek a bizottság ajánlásai az a gyógyszert felíró orvosok számára?**

- A felíró orvosnak tudnia kell, hogy a belsőleges tolperizon javallatát a felnőttek stroke-ot követő spaszticitásának kezelésére korlátozták. Az egyéb javallatokban nem írhatják fel többé az orvosok a tolperizont.
- A felíró orvosnak tudnia kell, hogy az injektálható tolperizon a továbbiakban nem használható az Európai Unióban.
- A betegeket tájékoztatni kell a tolperizon-kezelés közben előforduló túlérzékenységi reakciók lehetőségéről. Ha túlérzékenységi tünetek jelentkeznek, akkor a kezelést azonnal abba kell hagyni.

Az Európai Bizottság 2013. január 21-én adott ki határozatot e véleményről.