



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Vragen en antwoorden over de beoordeling van geneesmiddelen die tolperison bevatten

Uitkomst van een procedure krachtens artikel 31 van richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd

Op 21 juni 2012 rondde het Europees Geneesmiddelenbureau een beoordeling af van de veiligheid en werkzaamheid van tolperison. Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Bureau concludeerde dat de voordelen van oraal (via de mond) toegediende geneesmiddelen die tolperison bevatten nog steeds opwegen tegen de risico's, maar dat het gebruik dient te worden beperkt tot de behandeling van volwassenen met spasticiteit (stijfheid) na een beroerte. Het CHMP adviseerde tevens om de vergunningen voor het in de handel brengen van tolperison bevattende geneesmiddelen die via een injectie worden toegediend, in de hele Europese Unie (EU) in te trekken.

Na heronderzoek bevestigde het CHMP deze adviezen op 18 oktober 2012.

Wat is tolperison?

Tolperison is een spierverslapper. Tolperison bevattende geneesmiddelen zijn sinds de jaren zestig van de vorige eeuw in verscheidene landen van de EU toegelaten voor de behandeling van spierspasmen (onvrijwillige samentrekkingen van spieren) en spasticiteit als gevolg van diverse aandoeningen, waaronder neurologische ziekten (ziekten van de hersenen of zenuwen, zoals multiple sclerose), locomotorische ziekten (ziekten van de wervelkolom en grote gewrichten, bijv. de heup), vasculaire aandoeningen (ziekten van de bloedvaten), revalidatie na een operatie en de ziekte van Little (infantiele encefalopathie, een zeldzame ziekte waarbij delen van de hersenen die de bewegingen reguleren beschadigd zijn).

Het is niet precies bekend hoe tolperison werkt, maar men denkt dat het in de hersenen en het ruggenmerg de zenuwimpulsen vermindert die ertoe leiden dat spieren samentrekken en stijf worden. Door de afname van deze impulsen zou tolperison de spiersamentrekkingen verminderen, waardoor de stijfheid minder wordt.

Tolperison bevattende geneesmiddelen zijn verkrijgbaar als tabletten en/of oplossingen voor injectie in Bulgarije, Cyprus, Duitsland, Hongarije, Letland, Litouwen, Polen, Roemenië, Slowakije en Tsjechië onder verschillende handelsnamen.



Waarom werden de tolperison bevattende geneesmiddelen beoordeeld?

Omdat tolperison bevattende geneesmiddelen door meerdere bedrijven zijn ontwikkeld en via nationale procedures in de EU-lidstaten zijn goedgekeurd, worden ze in verschillende landen voor de behandeling van verschillende aandoeningen gebruikt. Verscheidene indicaties die in andere landen waren toegelaten, werden in Duitsland niet goedgekeurd omdat het Duitse geneesmiddelenbureau van mening was dat de werkzaamheid van tolperison bij deze indicaties niet was bewezen. Bovendien zijn er na het in de handel brengen in Duitsland talrijke meldingen geweest van overgevoeligheidsreacties (allergische reacties) op tolperison. Het Duitse geneesmiddelenbureau was daarom van mening dat een volledige beoordeling van de baten-risicoverhouding van tolperison diende te worden uitgevoerd voor alle goedgekeurde indicaties. Op 15 juli 2011 verzocht het Duitse geneesmiddelenbureau het CHMP een advies uit te brengen over de vraag of de vergunningen voor het in de handel brengen van tolperison bevattende geneesmiddelen dienden te worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken in de EU.

Welke gegevens heeft het CHMP bestudeerd?

Het CHMP bestudeerde gegevens over de werkzaamheid van orale en injecteerbare tolperison bij de verschillende indicaties, bestaande uit gegevens van gepubliceerde klinische studies en analyses van de diverse studies die werden ingediend door de bedrijven die deze geneesmiddelen in de handel brengen. Het CHMP bestudeerde tevens de gegevens van spontane meldingen van bijwerkingen die na het in de handel brengen werden ontvangen.

Wat zijn de conclusies van het CHMP?

Het CHMP constateerde dat de meeste studies betreffende orale tolperison, die in de jaren zestig en zeventig van de vorige eeuw werden uitgevoerd, van een slechtere kwaliteit zijn dan men vandaag de dag zou verwachten. De beschikbare gegevens die het gebruik van tolperison bevattende geneesmiddelen bij locomotorische ziekten, vasculaire ziekten, revalidatie na een operatie en de ziekte van Little ondersteunen, zijn schaars en niet overtuigend. Alleen voor de behandeling van spasticiteit als gevolg van neurologische ziekten was er een studie die van aanvaardbare kwaliteit werd geacht. Deze studie liet zien dat orale tolperison spasticiteit matig (32%) verbeterde, vergeleken met een verbetering van 14% in de groep die placebo (een schijnbehandeling) kreeg. Aan deze studie deden echter alleen volwassenen met spasticiteit na een beroerte mee.

Wat de veiligheid van tolperison betreft, constateerde het CHMP dat meer dan de helft van de spontane meldingen van bijwerkingen van tolperison overgevoeligheidsreacties waren, terwijl slechts weinig gevallen van overgevoeligheid waren gezien tijdens de klinische studies die de onderbouwing voor de vergunning voor het in de handel brengen van tolperison vormden. Daarom adviseerde het CHMP om de productinformatie bij te werken door dit risico te vermelden en een waarschuwing over de verschijnselen van overgevoeligheid op te nemen.

Op basis van de evaluatie van de momenteel beschikbare gegevens en gezien het feit dat het risico op overgevoeligheidsreacties groter is dan eerder werd gedacht, concludeerde het CHMP dat de voordelen van orale, tolperison bevattende geneesmiddelen nog steeds opwegen tegen de risico's, als het gebruik wordt beperkt tot de behandeling van volwassenen met spasticiteit na een beroerte. Omdat er extreem weinig gegevens zijn die de veiligheid en dosisaanbevelingen van injecteerbare tolperison ondersteunen, concludeerde het CHMP tevens dat de voordelen van deze formulering niet opwegen tegen de vastgestelde risico's en dat de vergunningen voor het in de handel brengen van tolperison bevattende geneesmiddelen die via een injectie worden toegediend, dienen te worden ingetrokken.

Het CHMP bevestigde bovenstaande conclusies na heronderzoek van zijn advies. Alle veranderingen die in de informatie voor artsen en patiënten zijn aangebracht worden [hier](#) gedetailleerd beschreven.

Wat zijn de aanbevelingen voor patiënten?

- Patiënten dienen zich er bewust van te zijn dat de voordelen van orale tolperison alleen nog tegen de risico's opwegen als het wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met spasticiteit na een beroerte.
- Patiënten die momenteel tolperison voor een andere indicatie gebruiken of die met injecteerbare tolperison worden behandeld, dienen hun behandeling bij hun volgende routineafpraak met hun arts te bespreken, zodat ze op een geschikte alternatieve behandeling kunnen overschakelen.
- Patiënten moet erop worden gewezen dat de symptomen van overgevoeligheid kunnen bestaan uit opvliegers ('flushing'), uitslag, heftige jeuk van de huid (met bulten), piepende ademhaling, kortademigheid, slikproblemen, snelle hartslag, een lage bloeddruk en een snelle daling van de bloeddruk. Patiënten die een of meer van deze symptomen ervaren, moeten met tolperison stoppen en hun arts ervan in kennis stellen.
- Patiënten die vragen hebben, dienen die met hun arts of apotheker te bespreken.

Wat zijn de aanbevelingen voor voorschrijvers?

- Voorschrijvers worden ervan op de hoogte gesteld dat de indicatie voor orale tolperison is beperkt tot de behandeling van volwassenen met spasticiteit na een beroerte. Artsen dienen tolperison niet meer voor een andere indicatie voor te schrijven.
- Voorschrijvers worden ervan op de hoogte gesteld dat injecteerbare tolperison niet langer dient te worden gebruikt in de EU.
- Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de mogelijkheid van overgevoeligheidsreacties tijdens de behandeling met tolperison. Indien symptomen van overgevoeligheid optreden, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt.

De Europese Commissie bracht op 21 januari 2013 een besluit uit inzake dit advies.