



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. ledna 2013
EMA/673365/2012 Rev. 1
EMA/H/ A-31/1311

Otázky a odpovědi týkající se přezkoumání léčivých přípravků obsahujících tolperison

Výsledky postupu podle článku 31 směrnice 2001/83/ES, v platném znění

Dne 21. června 2012 Evropská agentura pro léčivé přípravky dokončila přezkum bezpečnosti a účinnosti tolperisonu. Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) agentury dospěl k závěru, že přínosy léčivých přípravků obsahujících tolperison podávaných perorálně (ústí) i nadále převyšují jejich rizika, ale použití by mělo být omezeno pouze na léčbu dospělých se spasticitou (ztuhlostí) po mozkové mrtvici. Výbor také doporučil, aby v rámci Evropské unie (EU) byla zrušena rozhodnutí o registraci injekčně podávaných léčivých přípravků obsahujících tolperison.

Po následném přezkoumání výbor tato doporučení dne 18. října 2012 potvrdil.

Co je tolperison?

Tolperison je látka uvolňující svalové napětí. Léčivé přípravky obsahující tolperison jsou registrovány v několika zemích EU od 60. let 20. století k léčbě svalových spasmů (mimovolných kontrakcí) a spasticity způsobené různými stavy. Mezi tyto stavy patří neurologická onemocnění (související s mozkem či nervy, např. roztroušená skleróza), nemoci pohybového aparátu (související s páteří a velkými klouby, např. kyčlí), cévní onemocnění (související s krevními cévami), rehabilitace po chirurgickém výkonu a Littleova choroba (také známá jako mozková obrna, vzácné onemocnění, u kterého dochází k poškození částí mozku, které řídí pohyb).

Přesný způsob působení tolperisonu není znám, ale má se za to, že v mozku a míše navozuje útlum nervových impulzů, které způsobují kontrakci a rigiditu svalů. Potlačením těchto impulzů tolperison podle všeho omezuje svalové kontrakce, čímž pomáhá zmírnit ztuhlost.

Léčivé přípravky obsahující tolperison jsou pod různými obchodními názvy k dispozici ve formě tablet a/nebo injekčního roztoku v Bulharsku, České republice, na Kypru, v Litvě, Lotyšsku, Maďarsku, Německu, Polsku, Rumunsku a Slovensku.

Proč byly léčivé přípravky obsahující tolperison přezkoumávány?

Jelikož léčivé přípravky obsahující tolperison byly vyvinuty různými společnostmi a registrovány národními postupy v členských státech EU, používají se v různých zemích k léčbě různých onemocnění. V Německu nebylo registrováno několik indikací schválených v jiných zemích, protože německá



agentura pro léčivé přípravky zastávala názor, že účinnost tolperisonu nebyla v těchto indikacích prokázána. Během období po uvedení přípravku na trh byla v Německu navíc hlášena řada případů reakcí z přecitlivělosti (alergických reakcí) na tolperison. V důsledku toho německá agentura pro léčivé přípravky dospěla k názoru, že by mělo být provedeno úplné vyhodnocení poměru přínosů a rizik tolperisonu ve všech schválených indikacích. Dne 15. července 2011 tato agentura požádala výbor CHMP o vydání stanoviska k tomu, zda by měla být rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících tolperison v rámci EU zachována, pozměněna, pozastavena nebo stažena.

Které údaje výbor CHMP přezkoumal?

Výbor CHMP přezkoumal údaje týkající se účinnosti perorální a injekční formy tolperisonu v různých indikacích, včetně údajů z publikovaných klinických studií a analýz různých studií předložených společnostmi, které tyto léčivé přípravky uvádějí na trh. Výbor také přezkoumal dostupné údaje ze spontánních hlášení nežádoucích účinků z období po uvedení přípravku na trh.

Jaké jsou závěry výboru CHMP?

Výbor CHMP konstatoval, že většina studií s perorálním tolperisonem provedených v 60. a 70. letech 20. století byla nižší kvality, než jaká se dnes očekává. Dostupné údaje na podporu použití léčivých přípravků obsahujících tolperison u nemocí pohybového aparátu, cévních onemocnění, při rehabilitaci po chirurgickém výkonu a u Littleovy choroby jsou omezené a nepřesvědčivé. Pouze studie léčby spasticity způsobené neurologickými onemocněními je považována za přijatelně kvalitní. Prokázala zlepšení spasticity o 32 % u perorálního tolperisonu v porovnání se 14% zlepšením ve skupině léčené placebem (léčbou neúčinným přípravkem). Studie nicméně zahrnovala pouze dospělé se spasticitou po mozkové mrtvici.

Co se týče bezpečnosti tolperisonu, výbor CHMP konstatoval, že více než polovinu případů spontánních hlášení o nežádoucích účincích tolperisonu tvořily reakce z přecitlivělosti, přičemž v rámci klinických studií, které podporovaly registraci tolperisonu, bylo pozorováno pouze malé množství hlášení reakcí z přecitlivělosti. Výbor proto doporučil aktualizaci informací o přípravku tak, aby odrážely toto riziko a zahrnovaly upozornění o známkách reakcí z přecitlivělosti.

Na základě vyhodnocení v současnosti dostupných údajů a vzhledem k tomu, že riziko reakcí z přecitlivělosti je významnější, než bylo dříve zjištěno, dospěl výbor CHMP k závěru, že přínosy léčivých přípravků obsahujících tolperison i nadále převyšují jeho rizika pouze při použití v rámci léčby spasticity po mozkové mrtvici u dospělých. Jelikož je k dispozici jen velmi omezené množství údajů na podporu bezpečnosti a doporučeného dávkování injekční formy tolperisonu, výbor CHMP navíc dospěl k závěru, že přínosy této lékové formy nepřevyšují zjištěná rizika a že registrace léčivých přípravků obsahujících tolperison podávaných injekčně by měla být zrušena.

Výbor CHMP po opakovaném přezkoumání svého stanoviska potvrdil výše uvedené závěry. Plné znění změn provedených v informacích pro lékaře i pacienty je uvedeno [zde](#).

Jaká jsou doporučení pro pacienty?

- Pacienti by měli být informováni o tom, že přínosy perorálního tolperisonu převyšují jeho rizika již pouze v rámci léčby spasticity po mozkové mrtvici u dospělých.
- Pacienti, kteří v současnosti užívají tolperison v jakékoli jiné indikaci nebo kteří užívají injekční formu tolperisonu, by se měli při příští běžné kontrole poradit se svým lékařem a přejít na vhodnou alternativní léčbu.

- Pacienti by měli být informováni o tom, že příznaky přecitlivělosti zahrnují zčervenání, vyrážku, závažné svědění kůže (s boulemi), sípání, obtížné dýchání, potíže s polykáním, rychlý srdeční tep, nízký krevní tlak a rychlý pokles krevního tlaku. Jestliže se u pacientů objeví některý z těchto příznaků, měli by přestat tolperison užívat a informovat svého lékaře.
- Pacienti, kteří mají jakékoli otázky, by se měli obrátit na svého lékaře nebo lékárníka.

Jaká jsou doporučení pro předepisující lékaře?

- Předepisující lékaři budou informováni o tom, že indikace perorálního tolperisonu byla omezena pouze na léčbu spasticity po mozkové mrtvici u dospělých. Ve všech ostatních indikacích by lékaři měli přestat tolperison předepisovat.
- Předepisující lékaři budou informováni o tom, že injekční forma tolperisonu by se již v EU neměla dále používat.
- Pacienti by měli být informováni o možnosti reakcí z přecitlivělosti během léčby tolperisonem. Jestliže se objeví příznaky přecitlivělosti, měla by být léčba okamžitě zastavena.

Evropská komise vydala příslušné rozhodnutí o tomto stanovisku dne 21. ledna 2013.