

Приложение II

**Научни заключения и основания за
промяна на условията на разрешенията за употреба (*перорални форми*)
и
отмяна на разрешенията за употреба (*парентерални форми*)**

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка на продукти, съдържащи толперизон (вж. Приложение I)

Толперизон е централнодействащ мускулен релаксант, синтезиран за първи път през 1956 г., който се използва в клиничната практика от 60-те години на 20 век. Точният механизъм на действие не е напълно изяснен. Притежава висок афинитет към нервната тъкан, достигайки най-високите концентрации в мозъчния ствол, гръбначния мозък и периферната нервна тъкан. Химичната структура на толперизон е подобна на тази на лидокаин и подобно на лидокаина, толперизон има мембраностабилизиращи ефекти. Толперизон намалява инфлукса на натрия през изолираната мембрана на невроните по дозо-зависим начин, следователно амплитудата и честотата на акционните потенциали намаляват. Освен това са демонстрирани инхибиращи ефекти върху волтаж-зависимите Ca^{2+} канали, което предполага, че толперизон може също да намалява освобождаването на трансмитера в допълнение към неговия мембраностабилизиращ ефект. Толперизон действа на 3 нива:

- Периферно ниво – стабилизира мембраната на невроните и следователно потиска амплитудата и честотата на акционните потенциали. Има способността да инхибира импулсите от патологично изменената периферия, индуцирани от болка, която може да стартира различни моторни или вегетативни рефлексни, водещи до повишен мускулен тонус.
- Централно гръбначно-мозъчно ниво – толперизон намалява повишената моно- и полисинаптична рефлексна активност по дозо-зависим начин до физиологичното ниво. Този ефект е добре демонстриран при няколко животински модела.
- Централно ретикуларно ниво – дисбаланс между супраспиналния проводящ и потискащ контрол също може да доведе до засилена рефлексна активност и повишен мускулен тонус. Толперизон намалява ретикуло-спиналното провеждане в мозъчния ствол и е доказано ефективен при облекчаване на експериментална гама-ригидност от ретикуларен произход.

Лекарствени продукти, съдържащи толперизон, са одобрени в следните държави-членки на ЕС: България, Кипър, Чешката република, Германия, Унгария, Латвия, Литва, Полша, Румъния и Словашката република.

Следните показания са одобрени в поне една държава-членка (конкретен текст от показанието може да варира в зависимост от продукта):

- Остро или хронично лечение на патологично повишен тонус на скелетната мускулатура при органични неврологични заболявания
- Лечение на мускулна хипертония и мускулни спазми, свързани със заболявания на опорно-двигателния апарат (напр. спондилоза, спондилоартроза, цервикален и лумбален синдром, артроза на големите стави)
- Рехабилитация след хирургични интервенции в ортопедията и травматологията
- Лечение на облитериращи съдови заболявания, както и синдроми, дължащи се на увредена съдовата инервация (например акроцианоза, интермитираща ангионевротична дисбазия)
- Болест на Little (инфантилна спастична диплегия) и други енцефалопатии, придружени с дистония

На 15 юли 2011 г. Германия започва сезиране по член 31 Директива 2001/83/ЕО. Германия счита, че многобройните съобщения за реакции на свръхчувствителност, получени във фазата

след разрешаването, са показателни за опасение за безопасност, което не е балансирано от ограничените доказателства за ефикасността. От СНМР е поискано да даде своето становище относно това дали разрешенията за употреба за лекарствени продукти, съдържащи толперизон и свързаните с него имена, следва да бъдат запазени, изменени, спрени или оттеглени.

Клинична ефикасност

Лечение на патологично повишен тонус на скелетната мускулатура при органични неврологични заболявания

Това показание се подкрепя основно от проучването на Стаменова (2005 г.), което е с приемливо качество. В това рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване ефикасността на толперизон е доказана при симптоматичното лечение на пациенти със спастичност след мозъчен инсулт.

Използваната в това проучване скала на Ashworth е валидиран инструмент, общоприет за клиничната оценка на степента на спастичност. Средното подобрене в резултата по Ashworth, установено в проучването на Стаменова, е 32% в цялата ИТТ (намерение за лечение) популация и 42% в подгрупата на пациенти, лекувани с 300 – 450 mg/ден). Van Denburg и съавт. (2008 г.) установяват, че промяна от 33% в скалата на Ashworth съответства на промяна от 1 точка в резултата на глобалната оценка на лекаря при пациенти със спастичност след инсулт, показвайки клинично значение. Подобриенето в скалата на Ashworth е придружено от статистически значима разлика в цялостната оценка на ефикасността на изследвателя в полза на толперизон. Допълнителни вторични функционални параметри (т.е. модифициран индекс на Бартел (оценка на дейностите на ежедневния живот), капацитет за извършване на рутинни дейности и издръжливост при ходене) последователно поддържат толперизон спрямо плацебо. Средното максимално разстояние, изминато пеша за 2 минути при последната визита, е приблизително 70 метра в групата с толперизон и 40 метра в плацебо групата.

В проучването на Стаменова пациентите могат да се титрират до 900 mg на ден, като по този начин само подгрупата (35%) на пациентите, получаващи толперизон, е лекувана в рамките на дозовия диапазон, в момента одобрен в кратката характеристика на продукта (150 – 450 mg). Резултатите за ефективността на подгрупата, лекувана с дневна доза толперизон до 450 mg/ден, са в съответствие с резултатите на цялата ИТТ популация. В заключение, проучването на Стаменова може да се разглежда като положително, с резултати, показателни за клинично значим ефект на толперизон при лечението на пациенти със спастичност след инсулт.

Обратно, преждевременно прекратеното проучване на Avigen AV650-018 (2007 г.) не успява да покаже какъвто и да било ефект в популацията с множествена склероза. Междинните резултати от анализа показват, че не е постигната статистическа значимост в която и да било оценявана крайна точка за ефикасност.

В проучването Feher (1985 г.) се използва скалата на Rivermead, за която е доказана висока валидност и надеждност при оценка на двигателната функция при пациентите с инсулт. Въпреки че резултатите са трудни за интерпретиране поради липсата на плацебо група за контрол на проверка на целостта на изследването, това рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано проучване предоставя доказателства в подкрепа на ефикасността на толперизон по отношение на подобряване на мобилността на пациенти със спастичност, предизвикана от неврологични заболявания.

В проучването Melka (1997 г.) намаляването на мускулния тонус (измерен чрез скалата на Ashworth) е придружено от последователно подобряване на функционалните параметри, показателни за клинична обосновааност. То обаче включва само пациенти със спастичност, причинена от невролатиризм. Невролатиризмът засяга предимно млади възрастни мъже при недोхранване и обикновено не се случва в европейските страни, следователно обобщение на

резултатите от проучването по отношение на съществуващото показание е под въпрос. Проучването Melka може да се счита като предоставящо доказателства в подкрепа на ефикасността при лечението на спастичност, причинена от неврологични заболявания.

Взети заедно, съществуващият набор от данни е показателен за умерен ефект на толперизон при лечението на спастичност, причинена от неврологични заболявания. Важно е да се отбележи, че доказателствата за ефикасността се основават главно на резултатите от проучването на Стаменова, което включва само пациенти със спастичност след инсулт.

Лечение на мускулна хипертония и мускулни спазми, свързани със заболявания на опорно-двигателния апарат

В единственото проучване при това показание, при което с помощта на нов параметър във формулата за изчисление, който не е предварително определен, а по-скоро въведен в post-hoc анализа на ефикасността, е показано превъзходство на толперизон спрямо плацебо в първичния резултат (Pratzel 1995). Валидирането на нови параметри трябва да се направи предварително, ако е необходимо да бъде получено доказателство за ефикасността от дадено проучване. В допълнение, подобрието в PPT не е съпроводено от съответно подобриение на мобилността на пациентите. Следователно не е правдоподобно как намаляването на започната PPT може да се преобразува в клинично значим ефект при пациенти с болезнен рефлексорен мускулен спазъм.

Проучването на Struck от 2002 г. не успява да демонстрира значително подобриение на първичната крайна точка и двата вторични параметра, по отношение на които може да се счита, че е налице статистически значимо подобриение, са субективни и не се разглеждат като клинично значими, като се има предвид, че не са били придружени от съизмерими подобриения в клинично значими параметри като интензивност на болката, болка при движение и подвижност. Проучването на Struck от 2004 г. също не успява да демонстрира значително подобриение на първичната крайна точка. В допълнение, всички пациенти отначало получават дози над одобрената доза. Накрая, проучването на Hodinka от 2001 г. също не успява да демонстрира значима разлика в първичната крайна точка и се наблюдава само преходна значителна разлика в скалата на Roland-Morris за оценка на инвалидност на ден 7, която изчезва на ден 14.

Следователно може да се заключи, че от четирите основни проучвания при това показание, налични след издаването на първоначалното разрешение за употреба, при едното са установени съществени недостатъци, а останалите 3 не успяват да демонстрират ефект относно ефикасността на резултата.

Рехабилитация след хирургични интервенции в ортопедията и травматологията

Наличните данни за това показание са от две обсервационни проучвания (1986 г. и 1989 г.) с общо 166 пациенти, на които са приложени 450 mg толперизон дневно в продължение на няколко седмици. В двете проучвания толперизон се прилага на много разнородна популация като част от рехабилитационна програма, така че не е възможно да се разграничи ефектът на толперизон от ефекта на други интервенции и следователно тези данни не подкрепят доказателствата за ефикасност в това конкретно показание.

Лечение на облитериращи съдови заболявания, както и синдроми, дължащи се на увредена съдова инервация

Съществува много ограничена информация относно ефикасността на толперизон при това показание. Няма проучвания, съвместими с ДКП, съществува едно активно-контролирано изпитване и няколко обсервационни проучвания. Активно контролираното проучване е отворено, използва пентоксифилин като контрол и включва общо 70 пациенти.

Болест на Little и други енцефалопатии, придружени с дистония

Съществува много ограничена информация относно ефикасността на толперизон при това показание. Единствените налични проучвания имат наблюдационен характер. Проведени са в хетерогенна популация и съдържат изключително ограничена информация.

Парентерална форма

Има няколко проучвания, при които е използвана парентерална форма. На разположение е предимно документация от наблюдационно проучване и крайно ограничена документация. Единствените установени двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания, при които е използван парентерален толперизон и са прилагани приемливи методологични стандарти, са проведени при показания, за които ефикасността не е доказана, които никога не са били одобрени за продукта или са включвали само много малък брой пациентите при показанието, което представлява интерес. Не са представени данни в подкрепа на препоръките за дозиране.

Клинична безопасност

Независимо от това, че не е съобщаван фатален случай на свръхчувствителност, около 10% от всички докладвани случаи с толперизон се считат за животозастрашаващи. Реакции на свръхчувствителност са причина за повече от половината от спонтанните съобщения в базата данни на авторите, следвани от нежелани събития (АЕ) от SOC (системо-органните класове) стомашно-чревни нарушения, общи нарушения и ефекти на мястото на приложение, както и нарушения на нервната система. Анализ на спонтанните доклади показва, че реакциите на свръхчувствителност са по-чести при жени, пациенти с предишни или настоящи алергични заболявания или при тези, които приемат едновременно нестероидни противовъзпалителни средства или други аналгетици. Причинно-следствена връзка с толперизон е оценена като най-малко възможна в 90% от всички реакции на свръхчувствителност.

Налице е сериозно несъответствие между моделите на спонтанните съобщения и докладите от проучвания. Въпреки че в представените проучвания са наблюдавани само малък брой съобщения за реакции на свръхчувствителност, те представляват повече от половината от всички спонтанни съобщения. Свръхчувствителността може да бъде значимо събитие и се съобщава за случаи на анафилактични реакции/анафилактичен шок. Одобрената понастоящем информация за продукта не изглежда да отразява адекватно риска или да го съобщава на пациентите, за да позволи ранно идентифициране на признаци на свръхчувствителност. Отбелязва се също, че съобщените в Германия проценти изглежда са значително по-високи от тези, изчислени чрез базата данни на ПРУ.

Механизмът на свързаната с толперизон свръхчувствителност е неизвестен. Хипотезите включват метаболити на толперизон като хаптенови структури, активиращи имунната система на пациента чрез ковалентна модификация на протеини, или структурно сходство с местната упойка лидокаин.

Поради липса на достатъчно данни не могат да бъдат изготвени категорични заключения за влиянието върху бъбречната или чернодробна функция, въпреки че съществуващите данни не пораждаат основания за загриженост.

Беше отбелязано, че информацията в кратката характеристика на продукта по отношение на взаимодействия, ефекти върху способността за шофиране и работа с машини, както и на ефекта на храната върху фармакокинетичните параметри, не отразява най-новите налични данни. Също така беше отбелязано, че не всички продукти посочват нежеланите събития объркване и хиперхидроза в информацията за продукта и че това следва да бъде хармонизирано.

Добре е известно, че профилът на безопасност на даден продукт може да варира в зависимост от лекарствената форма. Въпреки това, тъй като свръхчувствителността е по-скоро характеристика на активното вещество, отколкото на формата, установените проблеми с пероралните форми са приложими и за парентералната форма. От компанията, която притежава

тези разрешения за употреба, е поискано да представи всички съществуващи данни в подкрепа на своите препоръки за безопасност и дозиране, но не са представени съответни данни за оценка, тъй като притежателят на разрешението за употреба стига до заключението, че данните са недостатъчни, за да се заключи, че ползите превишават рисковете, и предлага разрешенията за употреба за парентералните форми да бъдат отменени.

Общо заключение

СНМР разглежда съвкупността от наличните данни относно безопасността и ефикасността на толперизон.

Независимо от това, че не е съобщаван фатален случай на свръхчувствителност, около 10% от всички докладвани случаи с толперизон се считат за животозастрашаващи. Реакциите на свръхчувствителност са причина за повече от половината от спонтанните съобщения в базата данни на авторите, следвани от нежелани събития (АЕ) от SOC стомашно-чревни нарушения, общи нарушения и ефекти на мястото на приложение, както и нарушения на нервната система. Анализ на спонтанните доклади показва, че реакциите на свръхчувствителност са по-чести при жени, пациенти с предишни или настоящи алергични заболявания или тези, които приемат едновременно нестероидни противовъзпалителни средства или други аналгетици. Причинно-следствена връзка с толперизон е оценена като най-малко възможна в 90% от всички реакции на свръхчувствителност.

Налице е сериозно несъответствие между моделите на спонтанните съобщения и докладите от проучвания. Въпреки че в представените проучвания са наблюдавани само малък брой съобщения за реакции на свръхчувствителност, те представляват повече от половината от всички спонтанни съобщения. Свръхчувствителността може да бъде значимо събитие и се съобщава за случаи на анафилактични реакции/анафилактичен шок. Одобрената понастоящем информация за продукта не изглежда да отразява подходящо риска или да го съобщава на пациентите, за да позволи ранно идентифициране на признаци на свръхчувствителност. Отбелязва се също, че съобщените в Германия проценти изглежда са значително по-високи от тези, изчислени чрез базата данни на ПРУ.

Поради липса на подходящи данни не могат да бъдат изготвени категорични заключения за влиянието върху бъбречната или чернодробна функция, въпреки че съществуващите данни не пораждаат основания за опасения.

Механизмът на свързаната с толперизон свръхчувствителност е неизвестен. Хипотезите включват структурно сходство с местната упойка лидокаин, така че рискът за кръстосани реакции трябва да бъде последователно описан в информацията за продукта. Информацията за продукта следва да се актуализира, така че всички продукти да съдържат последователна и актуална информация за взаимодействия, ефекти върху способността за шофиране и работа с машини, ефекта на храната върху бионаличността, влиянието върху бъбречната или чернодробна функция и нежелани лекарствени реакции.

От гледна точка на ефикасността, съществуващият набор от данни е показателен за умерен ефект на толперизон при лечението на спастичност, причинена от неврологични заболявания, но е важно да се отбележи, че доказателствата се основават главно на резултатите от проучването на Стаменова, което включва само пациенти със спастичност след инсулт.

Съществуват и съответни проучвания при показанието, свързано с опорно-двигателния апарат, повечето от които не успяват да покажат ефикасността на продукта. Единственото проучване при това показание с положителен резултат съдържа значителни методологични недостатъци, които изключват всякакво заключение относно ефикасността на продукта.

За останалите показания (рехабилитация след ортопедична и травматична хирургична интервенция, лечение на облитериращи съдови заболявания, както и синдроми поради

нарушена съдова инервация, болест на Little и други енцефалопатии, придружени от дистония) има изключително ограничени доказателства за ефикасността, главно въз основа на по-малки проучвания с неадекватен дизайн и включващи хетерогенна популация. Поради това се счита, че при тези показания ефикасност не е доказана. В това отношение СНМР взема под внимание факта, че притежателят на разрешението за употреба на продуктите, за които са одобрени тези показания, заключава, че доказателствата за ефикасността са недостатъчни, за да балансират рисковете, свързани с продукта, и предлага показанията да бъдат изтрети.

Въз основа на съвкупността от данните, предоставени за безопасността и ефикасността на толперизон, СНМР счита, че рискът от свръхчувствителност е по-значим, отколкото е било установено преди това, и че като следствие демонстрираните клинични ползи превишават само рисковете в ограниченото показание *симптоматично лечение на спастичност след инсулт при възрастни*.

Добре е известно, че профилът на безопасност на даден продукт може да варира в зависимост от лекарствената форма. Въпреки това, тъй като свръхчувствителността е по-скоро характеристика на активното вещество, отколкото на формата, установените проблеми с пероралните форми са приложими и за парентералната форма. От компанията, която притежава тези разрешения за употреба, е поискано да представи всички съществуващи данни в подкрепа на своите препоръки за безопасност и дозиране, но не са представени съответни данни за оценка, тъй като притежателят на разрешението за употреба стига до заключението, че данните са недостатъчни, за да се заключи, че ползите превишават рисковете, и предлага разрешенията за употреба за парентералните форми да бъдат отменени.

СНМР одобрява съобщение, т.е. „Съобщение за здравните специалисти (ДНРС)“ за съобщаване на резултата от настоящото преразглеждане.

Съотношение полза-риск

Комитетът заключава, че съотношението полза-риск на перорални форми, съдържащи толперизон, е положително при нормални условия на употреба само при симптоматичното лечение на спастичност след инсулт при възрастни, при спазване на съгласуваните промени в информацията за продукта.

Комитетът също така заключава, че съотношението полза-риск на парентерални форми, съдържащи толперизон, не е положително, и препоръчва отмяна на съответните разрешения за употреба.

Процедура по преразглеждане

След като на заседанието си от юни 2012 г. СНМР приема становище и препоръки, Gedeon Richter PLC и PP Nature Balance Lizenz GmbH подават искания за преразглеждане, тъй като считат, че са налични задоволителни данни, които да подкрепят ефикасността на толперизон при показанието *„лечение на мускулна хипертония и мускулни спазми, свързани със заболявания на опорно-двигателния апарат“*. ПРУ изразяват несъгласие и с оценката на СНМР за профила на безопасност на толперизон. Gedeon Richter PLC предлага да ограничи показанието до *„краткосрочно лечение на мускулни спазми при възрастни пациенти с остра неспецифична болка в долната част на гърба“* с максимална продължителност на лечението от 7 дни.

Затова СНМР извършва нова оценка на наличните данни за ефикасността при разглежданото показание. Той по-специално прави повторна оценка на четири сборни анализа (Alken-2005, Farkas-2011, Varga-2011a и Varga-2011b) на рандомизирани клинични изпитвания (Pratzel 1995, Struck 2002 и Struck 2004) и изисква Работната група по биостатистика (BSWP) да изкаже становище относно данните от сборните анализи. След като разглежда оценката на BSWP, СНМР заключава, че са налице сериозни опасения относно това доколко подходяща е статистическата методика, използвана за сборните анализи, предимно поради факта, че се

основават на моделите на фиксирани ефекти при наличието на явна разнородност, но по-специално защото главните основания за непризнаване на доказателствата са свързани с неспазването на основните критерии, описани в документа на СНМР с *въпроси за обсъждане* (СРМР/ЕWР/2330/99). Вследствие на това Комитетът счита, че никой от предоставените сборни анализи не може да бъде приет в подкрепа на демонстрирането на ефикасността на толперизон при показанието *„лечение на мускулна хипертония и мускулни спазми, свързани със заболявания на опорно-двигателния апарат“*, нито при предложеното ограничено показание.

СНМР се консултира и с Научната консултативна група (SAG) по неврология. SAG заявява, че не счита резултатите от четирите сборни анализа за подкрепящи ефикасността на толперизон. Като цяло SAG счита, че анализите не са извършени правилно и че предоставените данни не позволяват оценка на това как при анализите са взети предвид различните характеристики на популацията и лечението. Тя също така е на мнение, че не е възможно да се достигне до каквото и да било заключение относно ефикасността на толперизон, нито да се идентифицират определени подгрупи пациенти, които да имат повече полза от лечението с толперизон в сравнение с останалите лечения.

СНМР разглежда и наскоро извършен метаанализ, представен по време на устното изслушване през октомври 2012 г., но изразява опасения относно методиката на анализа и качеството на включените отделни проучвания и поради това заключава, че метаанализът предоставя допълнителна подкрепа за ефикасността на толперизон. СНМР отбелязва също предложението на ПРУ като ангажимент след процедурата по сезиране да проведе клинично проучване за събиране на допълнителни доказателства за ефикасността на толперизон при предложеното ограничено показание болки в долната част на гърба, както и да изготви свързаното с проучването проекторезюме. Въпреки това Комитетът счита, че предложеното проучване не е достатъчно да предостави убедителни доказателства за потенциалната ефикасност на толперизон при предложеното показание, по-специално поради предложената кратка продължителност на лечението.

По отношение на безопасността на толперизон СНМР разглежда наличните данни относно безопасността и поддържа предишните си заключения, че съществува риск от реакции на свръхчувствителност, свързани с толперизон, като данните показват, че 10 % от всички съобщени случаи на свръхчувствителност се считат за животозастрашаващи. При останалите 90 % причинно-следствената връзка с толперизон се оценява най-малкото като възможна.

Въз основа на съвкупността от налични данни относно безопасността и ефикасността на толперизон и след като отбеляза становищата на BSWP и SAG, СНМР потвърждава първоначалното си заключение, че рискът от свръхчувствителност е по-значим, отколкото е установено по-рано по време на първоначалното разрешаване за употреба, и че в резултат на това рисковете от толперизон превишават ползите при показанието *„лечение на мускулна хипертония и мускулни спазми, свързани със заболявания на опорно-двигателния апарат“*, както и при предложеното ограничено показание *„краткосрочно лечение на мускулни спазми при възрастни пациенти с остра неспецифична болка в долната част на гърба“*.

Поради това Комитетът заключава, че съотношението полза/риск на съдържащите толперизон перорални лекарствени форми е положително при нормални условия на употреба само при симптоматично лечение на спастичност след инсулт при възрастни, при условие че информацията за продукта бъде променена според съгласуваното.

Основания за промяна/отмяна на условията на разрешението за употреба

Като се има предвид, че

- Комитет счита, че рискът от реакции на свръхчувствителност е по-значим, отколкото е установено преди това.
- Комитетът е на мнение, че данните за клинично значима ефикасност на толперизон в одобрените понастоящем показания са изключително ограничени и поради това възможната полза за пациентите при тези показания се превишава от установения риск.
- Комитетът е на мнение, че има данни за клинично значима ефикасност на толперизон при симптоматичното лечение на спастичност след инсулт при възрастни.
- Комитетът следователно счита, че съотношението полза-риск на пероралните форми, съдържащи толперизон, при нормални условия на употреба:
 - е положително за симптоматично лечение на спастичност след инсулт при възрастни;
 - не е положително за лечение на мускулна хипертония и мускулни спазми, свързани с опорно-двигателно заболяване;
 - не е положително за рехабилитация след ортопедична и травматологична хирургия;
 - не е положително за лечение на облитериращи съдови заболявания, както и синдроми, дължащи се на увредена съдова инервация;
 - не е положително за болестта на Little и други енцефалопатии, придружени от дистония.
- Комитетът също заключава, че при липса на съответни данни в подкрепа на ефикасността в одобрените препоръки за дозиране, възможната полза на парентерални форми, съдържащи толперизон, се превишава от определения риск от свръхчувствителност.

Като следствие Комитетът заключава, че съотношението полза-риск за пероралните форми, съдържащи толперизон, е положително при нормални условия на употреба само при симптоматичното лечение на спастичност след инсулт при възрастни, като се вземат предвид съгласуваните промени в информацията за продукта.

Комитетът също така заключава, че съотношението полза-риск на парентералните форми, съдържащи толперизон, не е положително, и препоръчва отмяна на съответните разрешения за употреба.

Поради това съгласно член 32, параграф 4, буква г) от Директива 2001/83/ЕО СМР препоръчва:

- промяна в условията на разрешението за употреба на пероралните форми на лекарствените продукти, посочени в приложение I, за които съответните точки от кратката характеристика на продукта и листовката са посочени в приложение III от становището;
- отмяна на разрешението за употреба на парентералните форми на лекарствените продукти, посочени в приложение I.

Условията, засягащи разрешенията за употреба, са изложени в приложение IV.

Различаващите се позиции са приложени към настоящото становище.