

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění

Změny podmínek rozhodnutí o registraci (*perorální lékové formy*)

a

Zrušení rozhodnutí o registraci (*parenterální lékové formy*)

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících tolperison (viz příloha I)

Tolperison je centrálně působící myorelaxans poprvé syntetizované v roce 1956 a používané v klinické praxi od 60. let 20. století. Přesný mechanismus působení není zcela znám. Přípravek má vysokou afinitu vůči nervové tkáni, přičemž nejvyšších koncentrací dosahuje v mozgovém kmeni, míše a periferní nervové tkáni. Chemická struktura tolperisonu je podobná lidokainu a podobně jako u lidokainu má tolperison stabilizační účinek na membrány. Tolperison snižuje v závislosti na dávce influx sodíku přes izolovanou nervovou membránu, takže se snižuje amplituda a frekvence akčních potenciálů. Dále byly prokázány inhibiční účinky na napěťově řízené Ca^{2+} kanály, což naznačuje, že kromě stabilizačního účinku na membránu může tolperison také omezovat uvolňování transmiterů. Tolperison působí na třech úrovních:

- periferní úroveň – stabilizuje membránu neuronů a následně snižuje amplitudu a frekvenci akčních potenciálů. Je schopen inhibovat patologické vedení periferních impulzů navozených bolestí, což může spustit různé motorické či vegetativní reflexy, které vedou ke zvýšenému svalovému tonu,
- centrální míšní úroveň – tolperison snižuje v závislosti na dávce zvýšenou aktivitu monosynaptických a polysynaptických reflexů na fyziologickou úroveň. Tento účinek byl dobře prokázán na několika zvířecích modelech,
- centrálně-retikulární úroveň – nerovnováha mezi supraspinální facilitační a inhibiční kontrolou může také vést ke zvýšené reflexní aktivitě a zvýšenému svalovému tonu. Tolperison snižuje retikulospinální facilitaci v mozgovém kmeni a je prokázáno, že přináší účinně úlevu experimentálně navozeného gama-rigoru retikulárního původu.

Přípravky obsahující tolperison jsou v současnosti schváleny v těchto zemích EU: Bulharsko, Česká republika, Německo, Kypr, Lotyšsko, Litva, Maďarsko, Polsko, Rumunsko a Slovenská republika.

Přínejmenším v jednom členském státě byly schváleny následující indikace (konkrétní znění indikace se může od přípravku k přípravku lišit):

- akutní nebo chronická léčba patologicky zvýšeného tonu skeletálního svalstva při organických neurologických poruchách,
- léčba zvýšeného svalového tonu a svalových spasmů souvisejících s poruchami pohybového aparátu (např. spondylózou, spondylartrózou, syndromy krční a bederní páteře, artrózou velkých kloubů),
- rehabilitace po ortopedických a traumatologických chirurgických výkonech,
- léčba cévních obliteračních onemocnění a syndromů způsobených narušenou cévní inervací (jako je akrocyanóza nebo dysbasia angioneurotica intermittens),
- Littleova nemoc (infantilní diplegia spastica) a další encefalopatie provázené dystonií.

Dne 15. července 2011 zahájilo Německo postup předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES. Německo zastávalo názor, že četná hlášení reakcí z přecitlivělosti obdržena po udělení rozhodnutí o registraci naznačují bezpečnostní riziko, které není vyváženo omezenými doklady o účinnosti. Výbor CHMP byl proto požádán, aby vydal své stanovisko ohledně toho, zda mají být rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující tolperison a přípravky souvisejících názvů zachována, pozměněna, pozastavena či stažena.

Klinická účinnost

Léčba patologicky zvýšeného tonu skeletálního svalstva při organických neurologických poruchách

Tato indikace je podporována zejména přijatelně kvalitní studií, kterou provedli Stamenova a kol. (2005). V této randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované multicentrické studii byla prokázána účinnost tolperisonu při symptomatické léčbě pacientů se spasticitou po mozkové mrtvici.

Ashworthova škála používaná v této studii představuje validovaný nástroj obecně přijímaný pro klinické hodnocení stupně spasticity. Průměrné zlepšení Ashworthova skóre zjištěné ve studii, kterou provedli Stamenova a kol., činilo u celkové ITT (intention-to-treat) populace 32 % a v podskupině pacientů, kteří dostávali 300–450 mg/den, 42 %. Van Denburg a kol. (2008) zjistili, že změna o 33 % na Ashworthově škále koreluje u pacientů se spasticitou po mozkové mrtvici s jednobodovou změnou skóre celkového hodnocení lékařem (Physician's global assessment score), což ukazuje na klinickou významnost. Zlepšení na Ashworthově škále bylo provázeno statisticky významným rozdílem ve prospěch tolperisonu v celkovém hodnocení účinnosti prováděném zkoušejícím. I další funkční sekundární parametry – modifikovaný Barthelův index (hodnotící aktivity denního života), schopnost provádět rutinní činnosti a výdrž při chůzi – soustavně svědčily ve prospěch tolperisonu oproti placebo. Průměrná maximální vzdálenost, kterou pacient ušel za 2 minuty při závěrečné návštěvě, byla u tolperisonu přibližně 70 metrů a ve skupině s placebem přibližně 40 metrů.

Ve studii, kterou provedli Stamenova a kol., mohla být dávka u pacientů titrována až do 900 mg za den, proto byla v dávkovém rozmezí, jež je v současnosti v souhrnu údajů o přípravku schválené, tj. 150–450 mg, léčena pouze jedna podskupina pacientů (35 %). Výsledky týkající se účinnosti v podskupině léčené denní dávkou tolperisonu až 450 mg/den byly nicméně v souladu s výsledky u celé ITT populace. V souhrnu lze tedy studii, kterou provedli Stamenova a kol., považovat za pozitivní – její výsledky ukazují na klinicky významný účinek tolperisonu při léčbě pacientů se spasticitou po mozkové mrtvici.

Naproti tomu u populace se sclerosis multiplex neprokázala předčasně ukončená studie Avigen AV650-018 (2007) žádný účinek. Z výsledků průběžné analýzy vyplynulo, že ve studii nebylo u žádného hodnoceného parametru účinnosti dosaženo statistické významnosti.

Ve studii, kterou provedli Feher a kol. (1985), byla používána škála Rivermead, pro kterou byla u pacientů s mozkovou mrtvicí prokázána vysoká validita a spolehlivost při hodnocení motorických funkcí. I když lze výsledky hodnotit jen obtížně, protože k ověření integrity testu zde chybí kontrolní skupina s placebem, poskytuje tato randomizovaná, dvojité zaslepená aktivně kontrolovaná studie podpůrné doklady účinnosti tolperisonu ve smyslu zlepšení mobility u pacientů se spasticitou způsobenou neurologickými poruchami.

Ve studii, kterou provedli Melka a kol. (1997), bylo snížení svalového tonu (měřené na Ashworthově škále) provázeno souvislým zlepšením funkčních parametrů určujících klinickou významnost. Studie ovšem zahrnovala pouze pacienty se spasticitou způsobenou neurolathyrismem. Neurolathyrismus postihuje převážně mladé dospělé muže v obdobích hladomoru a obecně se v Evropě nevyskytuje, takže zobecňovat výsledky studie na současnou indikaci je diskutabilní. Studii, kterou provedli Melka et al., lze považovat za jedinou studii poskytující podpůrné doklady účinnosti při léčbě spasticity způsobené neurologickými onemocněními.

Celkově lze říci, že současný soubor údajů poukazuje na mírný účinek tolperisonu při léčbě spasticity způsobené neurologickými poruchami. Je třeba upozornit, že doklady účinnosti jsou založeny zejména na výsledcích studie, kterou provedli Stamenova a kol., jež zahrnovala pouze pacienty se spasticitou po mozkové mrtvici.

Léčba zvýšeného svalového tonu a svalových spasmů spojených s poruchami pohybového ústrojí

V jediné studii v této indikaci, kde byla v rámci primárních výstupů prokázána u tolperisonu vyšší účinnost než u placebo (Pratzel 1995), byl v příslušném vzorci pro výpočet použit nový parametr, který nebyl stanoven předem, nýbrž byl zaveden až v rámci post-hoc analýzy účinnosti. Pokud má být z této studie vyvozen doklad účinnosti, je nutné provést předem validaci nových parametrů. Zlepšení v PPT navíc nebylo provázeno odpovídajícím zlepšením mobility pacientů. Není tedy jasné, jak by se snížení PPT bylo mohlo projevit v klinicky významném účinku u pacientů s bolestivými reflexními svalovými spazmy.

Studie, kterou provedli Struck a kol. v roce 2002, neprokázala významné zlepšení primárního hodnoticího parametru, přičemž dva sekundární parametry, u kterých bylo možné statisticky významné zlepšení zjistit, lze považovat za subjektivní a nelze je tedy vzít v úvahu jako klinicky významné, vzhledem k tomu, že nebyly provázeny odpovídajícím zlepšením klinicky významných parametrů, jako jsou intenzita bolesti, bolest při pohybu a pohyblivost. Ani studie, kterou provedli Struck a kol. v roce 2004, neprokázala významné zlepšení primárního hodnoticího parametru. Všichni pacienti navíc užívali při zahájení vyšší dávku, než je schválená. Konečně ani studie, kterou provedli Hodinka a kol. v roce 2001, neprokázala významný rozdíl v hodnotě primárního hodnoticího parametru a jediný přechodný významný rozdíl byl pozorovaný na Roland-Morrisově škále invalidity 7. dne, ovšem 14. dne vymizel.

Lze proto uzavřít, že ze čtyř hlavních studií v této indikaci, které byly dostupné po udělení prvotního rozhodnutí o registraci, je jedna zatížena podstatnými nedostatky a zbývající tři neprokázaly účinek na výsledné parametry účinnosti.

Rehabilitace po ortopedických a traumatologických chirurgických výkonech

Dostupné údaje vážící se k této indikaci pocházejí ze dvou observačních studií (1986 a 1989) provedených na celkem 166 pacientech, kterým bylo po dobu několika týdnů podáváno denně 450 mg tolperisonu. V obou studiích byl tolperison podáván velmi heterogenní populaci v rámci rehabilitačního programu, takže účinek tolperisonu nelze oddělit od vlivů dalších intervenčních opatření; tyto údaje tedy nepředstavují doklad účinnosti v této konkrétní indikaci.

Léčba cévních obliteračních onemocnění a syndromů způsobených narušenou cévní inervací

V této indikaci existuje o účinnosti tolperisonu velmi omezené množství informací. Neexistují žádné studie provedené podle zásad správné klinické praxe, existuje pouze jedna aktivně kontrolovaná studie a několik observačních studií. Aktivně kontrolovaná studie byla otevřená, zahrnovala 70 pacientů a jako kontrolní přípravek sloužil pentoxyfyllin.

Littleova nemoc a další encefalopatie provázené dystonií.

V této indikaci existuje o účinnosti tolperisonu velmi omezené množství informací. Jediné dostupné studie jsou observačního charakteru, byly provedeny u heterogenní populace a obsahují velice omezené množství informací.

Parenterální léková forma

Existuje jen několik studií, ve kterých se používala parenterální léková forma. Ty jsou většinou observační a k dispozici je velice omezené množství dokumentace. Jediné dvojité zaslepené placebem kontrolované studie, ve kterých byl používán parenterální tolperison a jež vyhovovaly přijatelným metodologickým standardům, byly provedeny v indikacích, u nichž nebyla prokázána účinnost a které nebyly u přípravku schváleny nebo zahrnovaly v zájmové indikaci pouze velmi malý počet pacientů. Na podporu doporučení týkajících se dávkování nebyly předloženy žádné údaje.

Klinická bezpečnost

Nebyl sice hlášen žádný fatální případ přecitlivělosti, nicméně zhruba 10 % všech případů hlášených u tolperisonu bylo považováno za život ohrožující. Reakce z přecitlivělosti tvoří více než polovinu spontánních hlášení v databázi výrobce; jako nežádoucí příhody následovaly podle systémových orgánových tříd (SOC) gastrointestinální poruchy, obecné poruchy, poruchy v místě podání a poruchy nervového systému. Analýza spontánních hlášení naznačuje, že reakce z přecitlivělosti jsou častější u žen, pacientů s předchozím nebo současným alergickým onemocněním a pacientů, kteří užívají souběžně NSAID nebo jiná analgetika. U 90 % všech reakcí z přecitlivělosti byl kauzální vztah k tolperisonu vyhodnocen přinejmenším jako možný.

Mezi charakteristikami spontánních hlášení a zpráv ze studií jsou však rozpory. Zatímco v předložených studiích byl zjištěn jen nízký počet hlášení o reakcích z přecitlivělosti, mezi spontánními hlášeními představovala hlášení tohoto druhu více než polovinu. Přecitlivělost může být významnou událostí a byly hlášeny i případy anafylaktických reakcí respektive anafylaktického šoku. Zdá se, že v současnosti schválené informace o přípravku neodrážejí odpovídajícím způsobem riziko nebo o tomto riziku neinformují pacienty tak, aby bylo možno příznaky přecitlivělosti včas podchytit. Bylo také zaznamenáno, že četnost hlášení v Německu je významně vyšší, než jak je vypočteno z databáze držitele rozhodnutí o registraci.

Mechanismus přecitlivělosti související s tolperisonem není známý. Mezi možné hypotézy patří, že metabolity tolperisonu jako hapténové formace aktivují pacientův imunitní systém kovalentní modifikací proteinů, nebo se vysvětluje strukturální podobností s místním anestetikem lidokainem.

Vzhledem k nedostatku odpovídajících údajů nelze vyvodit jednoznačné závěry o vlivu na ledvinové či jaterní funkce, současné údaje ovšem nezavádějí k takovým obavám příčinu.

Bylo konstatováno, že informace v souhrnu údajů o přípravku týkající se interakcí, účinků na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje a vlivů stravy na farmakokinetické parametry neodrážejí nejnovější dostupná data. Také bylo konstatováno, že ne u všech přípravků byly mezi nežádoucími příhodami v informacích o přípravku uvedeny zmatenost a nadměrné pocení, což by mělo být harmonizováno.

Je všeobecně známo, že bezpečnostní profil přípravku se může lišit podle lékové formy. Ovšem vzhledem k tomu, že přecitlivělost je spíše charakteristikou léčivé látky než lékové formy, týkají se rizika zjištěná u perorálních lékových forem také parenterálních lékových forem. Společnost, která je držitelem těchto rozhodnutí o registraci, byla požádána, aby předložila veškeré současné údaje potvrzující bezpečnosti přípravku a doporučení k dávkování; žádné relevantní údaje však nebyly k hodnocení předloženy, protože držitel rozhodnutí o registraci sám dospěl k závěru, že údaje nepostačují k závěru, že přínosy převyšují rizika, a navrhl rozhodnutí o registraci pro parenterální lékovou formu zrušit.

Celkový závěr

Výbor CHMP zvážil veškeré dostupné údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti tolperisonu.

Nebyl sice hlášen žádný fatální případ přecitlivělosti, nicméně zhruba 10 % všech případů hlášených u tolperisonu bylo považováno za život ohrožující. Reakce z přecitlivělosti představují v databázi výrobce více než polovinu spontánních hlášení; dalšími nežádoucími příhodami v pořadí SOC byly gastrointestinální poruchy, obecné poruchy, poruchy v místě podání a poruchy nervového systému. Analýza spontánních hlášení naznačuje, že reakce z přecitlivělosti jsou častější u žen, pacientů s předchozím nebo současným alergickým onemocněním a pacientů, kteří užívají souběžně NSAID nebo jiná analgetika. U 90 % všech reakcí z přecitlivělosti byl kauzální vztah k tolperisonu vyhodnocen přinejmenším jako možný.

Mezi charakteristikami spontánních hlášení a zpráv ze studií jsou však rozpory. Zatímco v předložených studiích byl zjištěn jen nízký počet hlášení o reakcích z přecitlivělosti, mezi spontánními hlášeními představovala hlášení tohoto druhu více než polovinu. Přecitlivělost může být významnou událostí a byly hlášeny i případy anafylaktických reakcí / anafylaktického šoku. Zdá se, že v současnosti schválené informace o přípravku neodrážejí odpovídajícím způsobem riziko nebo o tomto riziku neinformují pacienty tak, aby bylo možno příznaky přecitlivělosti včas podchytit. Bylo také zaznamenáno, že četnost hlášení v Německu je významně vyšší, než jak je vypočteno z databáze držitele rozhodnutí o registraci.

Vzhledem k nedostatku odpovídajících údajů nelze vyvodit jednoznačné závěry o vlivu na ledvinové či jaterní funkce, současné údaje ovšem nezavádávají k takovým obavám příčinu.

Mechanismus přecitlivělosti související s tolperisonem není známý. Hypotézy si všímají mj. strukturní podobnosti s lokálním anestetikem lidokainem, takže v informacích o přípravku je třeba popsat odpovídajícím způsobem riziko zkřížených reakcí. Informace o přípravku je také třeba aktualizovat tak, aby u všech přípravků byly vzájemně souvislé a aktualizované informace o interakcích, účincích na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje, vlivu stravy na biologickou dostupnost, vlivu na ledvinové a jaterní funkce a nežádoucích reakcích.

Co se týče účinnosti, současný soubor údajů ukazuje na mírný účinek tolperisonu při léčbě spasticity způsobené neurologickými poruchami, je však třeba vzít v úvahu, že doklady jsou založeny zejména na výsledcích studie, kterou provedli Stamenova a kol. a jež zahrnovala pouze pacienty se spasticitou po mozkové mrtvici.

Významné studie jsou také v oblasti indikace pohybového systému, přičemž většina z nich účinnost přípravku neprokázala. Jediná studie v této indikaci s pozitivními výsledky trpí významnými metodickými nedostatky, které brání tomu, aby byly o účinnosti přípravku vyvozeny jakékoli závěry.

Ve zbývajících indikacích (rehabilitace po ortopedických a traumatologických chirurgických výkonech, léčba cévních obliteračních onemocnění a syndromů z důvodů narušené cévní inervace a Littleova nemoc a další encefalopatie provázené dystonií) je objem dokladů účinnosti přípravku příliš omezený, vycházející zejména z malých studií s nevhodným uspořádáním a prováděných na heterogenních populacích. Soudí se tedy, že účinnost v těchto indikacích nebyla prokázána. Výbor CHMP vzal v tomto ohledu v úvahu také skutečnost, že držitel rozhodnutí o registraci přípravků, pro něž jsou tyto indikace schváleny, dospěl k závěru, že doklady účinnosti jsou jako protiváha rizik spojených s přípravkem nedostatečné, a proto navrhl, aby byly tyto indikace vyřazeny.

Na základě všech poskytnutých údajů týkajících se bezpečnosti a účinnosti tolperisonu dospěl výbor CHMP k názoru, že riziko přecitlivělosti je významnější, než bylo dříve zjištěno, a že prokázané klinické přínosy převyšují tedy rizika pouze v omezené indikaci *symptomatické léčby spasticity po mozkové mrtvici u dospělých*.

Je všeobecně známo, že bezpečnostní profil přípravku se může lišit podle lékové formy. Ovšem vzhledem k tomu, že přecitlivělost je spíše charakteristikou léčivé látky než lékové formy, týkají se rizika zjištěná u perorálních lékových forem také parenterálních lékových forem. Společnost, která je držitelem těchto rozhodnutí o registraci, byla požádána, aby předložila veškeré současné údaje potvrzující bezpečnosti přípravku a doporučení k dávkování; žádné relevantní údaje však nebyly k hodnocení předloženy, protože držitel rozhodnutí o registraci sám dospěl k závěru, že údaje nepostačují k závěru, že přínosy převyšují rizika, a navrhl rozhodnutí o registraci pro parenterální lékovou formu zrušit.

Pro oznámení výsledku tohoto přezkoumání schválil výbor CHMP přímé informační dopisy zdravotnickým pracovníkům.

Poměr přínosů a rizik

Výbor dospěl k názoru, že poměr přínosů a rizik perorálních lékových forem obsahujících tolperison je za běžných podmínek použití příznivý pouze při symptomatické léčbě spasticity po mozkové mrtvici u dospělých, přičemž je třeba v informacích o přípravku provést dohodnuté změny.

Dále dospěl výbor k závěru, že u parenterálních lékových forem obsahujících tolperison není poměr přínosů a rizik příznivý, a proto doporučil příslušná rozhodnutí o registraci zrušit.

Postup přezkoumání

Po přijetí stanoviska a doporučení výboru CHMP během schůze výboru CHMP v červnu 2012 byly vzneseny požadavky na přezkoumání společnostmi Gedeon Richter PLC a PP Nature Balance Lizenz GmbH, které se domnívají, že existují dostatečné údaje podporující účinnost v indikaci „*léčba zvýšeného svalového tonu a svalových spasmů souvisejících s poruchami pohybového aparátu*“. Držitel rozhodnutí o registraci rovněž nesouhlasil s hodnocením výboru CHMP ohledně bezpečnostního profilu tolperisonu. Gedeon Richter PLC navrhl omezit indikaci na „*krátkodobou léčbu svalových spasmů u dospělých pacientů s akutní nespecifickou bolestí dolní části zad*“ s maximálním trváním léčby 7 dní.

Výbor CHMP proto provedl nové hodnocení dostupných údajů o účinnosti v uvedené indikaci. Výbor CHMP přezkoumal zejména 4 hromadné analýzy (Alken-2005, Farkas-2011, Varga-2011a a Varga-2011b) randomizovaných klinických studií (Pratzel 1995, Struck 2002 a Struck 2004) a požádal pracovní skupinu pro biostatistiku (Biostatistics Working Party, BSWP) o její názor na údaje z hromadných analýz. S odkazem na hodnocení BSWP došel výbor CHMP k závěru, že existují závažné obavy týkající se vhodnosti statistické metodologie použité pro hromadné analýzy, zejména protože byly založeny na modelech fixních účinků i při zřejmé heterogenitě, ale zvláště proto, že hlavní důvody odmítnutí důkazů se týkají nedostatečné shody s hlavními kritérii podrobně popsány v dokumentu *CHMP Points to consider* (CPMP/EWP/2330/99). Proto se výbor CHMP domnívá, že žádná z předložených hromadných analýz nemůže být považována za podporu prokazující účinnost tolperisonu v indikaci „*léčba zvýšeného svalového tonu a svalových spasmů souvisejících s poruchami pohybového aparátu*“, ani v navrhované omezené indikaci.

Výbor CHMP rovněž prodiskutoval věc s odbornou neurologickou poradní skupinou (Neurology Scientific Advisory Group, SAG). SAG uvedla, že nepovažuje výsledky 4 hromadných analýz za podporu účinnosti tolperisonu. SAG se domnívá, že analýzy nebyly provedeny vhodným způsobem a že na základě poskytnutých údajů není možné zhodnotit, jakým způsobem byly v analýzách brány v úvahu odlišné populace a charakteristiky léčby. SAG byla také toho názoru, že není možné vyvodit žádný závěr ohledně účinnosti tolperisonu ani identifikovat specifické podskupiny pacientů, pro které by mohla být léčba tolperisonem přínosem v porovnání s jinou léčbou.

Výbor CHMP vzal v úvahu také nedávno provedenou metaanalýzu prezentovanou ústně v říjnu 2012. Vyjádřil ovšem obavy týkající se metodologie analýzy a kvality jednotlivých zahrnutých studií. Proto došel k závěru, že tato metaanalýza nepřináší žádnou další podporu účinnosti tolperisonu. Výbor CHMP vzal rovněž v úvahu návrh držitele rozhodnutí o registraci provést klinickou studii k získání dalších důkazů o účinnosti tolperisonu v omezené indikaci bolesti dolní části zad jako dodatečný závazek i příslušný návrh synopse studie. Výbor se ovšem domnívá, že navrhovaná studie nemůže přinést dostatečně přesvědčivé důkazy ohledně potenciální účinnosti tolperisonu v navrhované indikaci, zejména z důvodu navrhovaného krátkého trvání léčby.

Pokud se týká bezpečnosti tolperisonu, výbor CHMP přezkoumal dostupné údaje o bezpečnosti a nezměnil své předchozí závěry, že existuje riziko reakcí z přecitlivělosti spojených s tolperisonem, přičemž údaje ukazují, že 10 % všech hlášených případů přecitlivělosti bylo považováno za život ohrožující. U 90 % všech reakcí z přecitlivělosti byl kauzální vztah k tolperisonu vyhodnocen přinejmenším jako možný.

Na základě všech dostupných údajů o bezpečnosti a účinnosti tolperisonu a uvedených názorů BSWP a SAG, výbor CHMP potvrdil svůj původní závěr, že riziko přecitlivělosti je významnější, než bylo zjištěno v době původního rozhodnutí o registraci, a že v důsledku toho je přínos tolperisonu v indikaci „*lčba zvýšeného svalového tonu a svalových spasmů souvisejících s poruchami pohybového aparátu*“ i v indikaci „*krátkodobá lčba svalových spasmů u dospělých pacientů s akutní nespecifickou bolestí dolní části zad*“ převyšeno riziky.

Výbor proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik perorálních lékových forem obsahujících tolperison je za běžných podmínek použití příznivý pouze při symptomatické léčbě spasticity po mozkové mrtvici u dospělých a že v informacích o přípravku musejí být provedeny odsouhlasené změny.

Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci / zrušení rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu že:

- výbor dospěl k názoru, že riziko reakcí z přecitlivělosti je významnější, než bylo dříve zjištěno,
- výbor je toho názoru, že doklady klinicky významné účinnosti tolperisonu v indikacích, pro něž je přípravek v současnosti schválen, jsou velice omezené a případný přínos pro pacienty v těchto indikacích je převyšeno zjištěnými riziky,
- výbor je přitom toho názoru, že doklady klinicky významné účinnosti tolperisonu existují v případě symptomatické léčby spasticity po mozkové mrtvici u dospělých,
- výbor proto dospěl k názoru, že poměr přínosů a rizik perorálních lékových forem obsahujících tolperison za normálních podmínek použití:
 - je pozitivní u symptomatické léčby spasticity po mozkové mrtvici u dospělých,
 - není pozitivní u léčby zvýšeného svalového tonu a svalových spasmů souvisejících s onemocněním pohybového aparátu,
 - není pozitivní při rehabilitaci po ortopedických a traumatologických chirurgických výkonech,
 - není pozitivní u léčby cévních obliteračních onemocnění ani u syndromů způsobených narušenou cévní inervací,
 - není pozitivní u Littleovy nemoci a dalších encefalopatií provázených dystonií,
- výbor také dospěl k závěru, že vzhledem k neexistenci významných údajů potvrzujících účinnost schválených doporučení pro dávkování, převažují nad případným přínosem parenterálních lékových forem obsahujících tolperison zjištěná rizika přecitlivělosti,

dospěl výbor k závěru, že poměr přínosů a rizik perorálních lékových forem obsahujících tolperison je za běžných podmínek použití příznivý pouze při symptomatické léčbě spasticity po mozkové mrtvici u dospělých, přičemž je třeba provést v informacích o přípravku dohodnuté změny.

Dále dospěl výbor k závěru, že u parenterálních lékových forem obsahujících tolperison není poměr přínosů a rizik příznivý, a proto doporučil příslušná rozhodnutí o registraci zrušit.

Proto v souladu s čl. 32 odst. 4 písm. d) směrnice 2001/83/ES výbor CHMP doporučil:

- změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro perorální formy léčivých přípravků uvedených v příloze I, přičemž příslušné části souhrnu údajů o přípravku a příbalová informace jsou uvedeny v příloze III ke stanovisku,

- zrušení registrace pro parenterální formy léčivých přípravků jak je uvedeno v příloze I.

Podmínky ovlivňující rozhodnutí o registraci jsou uvedeny v příloze IV.

Odlišné postoje jsou přiloženy k tomuto stanovisku.