

II. melléklet

Tudományos következtetések

és

a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő változtatások indoklása *(szájon át szedhető készítmények)*

és

a forgalomba hozatali engedély visszavonása *(parenterális készítmények)*

Tudományos következtetések

A tolperizont tartalmazó készítmények (lásd az I. mellékletet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

A tolperizon egy centrálisan ható izomlazító, amelyet először 1956-ban szintetizáltak, és a klinikai gyakorlatban az 1960-as évek óta alkalmazzák. A pontos hatásmechanizmus nem teljesen ismert. Nagy az affinitása az idegszövetek irányában, a legmagasabb koncentrációt az agytörzsben, a gerincvelőben és a perifériás idegszövetben éri el. A tolperizon kémiai szerkezete hasonló a lidokainéhoz, és a lidokainhoz hasonlóan a tolperizonnak membránstabilizáló hatása van. Izolált idegsejt membránban a tolperizon dózisfüggő módon csökkenti a nátriumionok beáramlását, ezért csökken az akciós potenciálok amplitúdója és frekvenciája. Továbbá, a feszültségfüggő Ca^{2+} -csatornákra kifejtett gátló hatását is kimutatták, ami arra utal, hogy membránstabilizáló hatása mellett a tolperizon csökkentheti a neurotranszmitterek kibocsátását is. A tolperizon 3 szinten fejti ki hatását:

- Perifériás szint – stabilizálja a neuronok membránját, és következképpen csökkenti az akciós potenciálok amplitúdóját és frekvenciáját. Képes a fájdalom által indukált patológiás perifériás impulzusok gátlására, amelyek megnövekedett izomtónushoz vezető különféle motoros és vegetatív reflexeket hoznának létre.
- Centrális gerincvelői szint – a tolperizon dózisfüggő módon fiziológiás szintre csökkenti a megnövekedett mono- és poliszinaptikus reflex aktivitást. Ezt a hatást többféle állatmodellben igazolták.
- Centrális retikuláris szint – A supraspinalis serkentő és gátló kontroll közötti egyensúly hiánya is megnövekedett reflexaktivitáshoz és izomtónushoz vezet. A tolperizon csökkenti a reticulospinalis reflex facilitációját az agytörzsben, és vizsgálatok kimutatták, hogy hatásos a gamma-rostok retikuláris eredetű kísérleti merevségének enyhítésében.

A tolperizont tartalmazó készítmények jelenleg a következő európai uniós országokban engedélyezettek: Bulgária, Ciprus, Cseh Köztársaság, Németország, Magyarország, Lettország, Litvánia, Lengyelország, Románia és Szlovák Köztársaság.

Az alábbi javallatokat hagyták jóvá legalább egy tagállamban (a javallat megfogalmazása termékről termékre változhat):

- a harántcsíkolt izmok organikus neurológiai betegségek következtében létrejött patológiás tónusfokozódásának rövid- és hosszú távú kezelése
- mozgásszervi betegségeket kísérő izomhipertónia és izomspazmusok (pl. spondylosis, spondylarthrosis, cervicalis és lumbalis szindrómák, nagyízületek arthrosisa)
- ortopédiai és traumatológiai műtétek utáni rehabilitáció
- obliteratív érbetegségek és érbeidegzési zavaron alapuló szindrómák (pl. acrocyanosis, dysbasia angioneurotica intermittens) kezelése
- a Little kór és más, dystoniával járó encephalopathiák (diplegia spastica infantilis)

2011. július 15-én Németország a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti betérjesztést indított. Németország véleménye szerint a túlérzékenységi reakciókról az engedélyezés utáni fázisban beküldött számos jelentés olyan biztonságossági aggályokra utal, amelyeket nem ellensúlyoznak a hatásosságra vonatkozó korlátozott mennyiségű bizonyítékok. Ezért a CHMP véleményét kérték azzal kapcsolatban, hogy a tolperizont tartalmazó gyógyszerkészítmények és kapcsolódó nevek forgalomba hozatali engedélyeinek fenntartására, módosítására, felfüggesztésére vagy visszavonására van-e szükség.

Klinikai hatásosság

A harántcsíkolt izmok organikus neurológiai betegségek következtében létrejött patológiás tónusfokozódásának kezelése

Ezt a javallatot elsősorban az elfogadható minőségű Stamenova-féle (2005) vizsgálat támasztja alá. Ebben a randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, multicentrikus vizsgálatban kimutatták, hogy a tolperizon hatásos az agyi stroke után kialakult spaszticitásban szenvedő betegek tüneti kezelésében.

A vizsgálatban használt Ashworth-skála a spaszticitás klinikai értékelésére általánosságban elfogadott validált eszköz. A Stamenova-féle vizsgálatban az Ashworth-érték átlagos javulása 32%-os volt az általános ITT (kezelési szándék szerinti) populációban és 42%-os a 300–450 mg/nap dózissal kezelt betegek alcsoportjában. Van Denburg és mtsai. (2008) úgy találták, hogy a stroke-ot követő spaszticitásban szenvedő betegek esetében az Ashworth-skálán mért 33%-os változás 1 pontos változásnak felel meg a Physician's global assessment (PGA, az orvos globális értékelése) értékben, ami klinikai jelentőségre utal. Az Ashworth-skála szerinti javulás mellett a vizsgáló általános értékelése szerint statisztikailag szignifikáns különbség volt a hatásosságban a tolperizon javára. A további másodlagos funkcionális paraméterek (tehát a módosított Barthel-index [a napi aktivitások felmérése], a rutin tevékenységek elvégzésének képessége és a járási terhelhetőség) esetében a tolperizon következetesen felülmúlta a placebót. A végső viziten a 2 perc alatt megtett átlagos maximális távolság kb. 70 méter volt a tolperizon csoportban és 40 méter a placebo csoportban.

A Stamenova-féle vizsgálatban a betegeket legfeljebb 900 mg/nap dóziséig titrálták, ezért a tolperizzal kezelt betegeknek csak egy alcsoportja (35%) esett bele az alkalmazási előírásban jelenleg engedélyezett dózistartományba (150–450 mg). A legfeljebb 450 mg/nap dózissal kezelt alcsoport hatásossági eredményei azonban összhangban voltak a teljes ITT populációéval. Összefoglalva: a Stamenova-féle vizsgálat pozitívnak tekinthető, eredményei a tolperizon klinikailag jelentős hatására utalnak a stroke-ot követő spaszticitásban szenvedő betegek kezelésében.

Ezzel szemben az idő előtt lezárt Avigen vizsgálat AV650-018 (2007) nem igazolt semmilyen hatást a vizsgált sclerosis multiplexes populációban. Az időközi elemzés eredményei arra utaltak, hogy a vizsgálat egyetlen értékelte hatásossági végpontban sem ért el statisztikailag szignifikáns eredményt.

A Fehér-féle vizsgálat (1985) a Rivermead-skálát használta, amely nagy pontosságot és megbízhatóságot mutatott a stroke-on átesett betegek motoros működésének értékelésében. Míg az eredmények nehezen értelmezhetők a vizsgálat integritását igazolni hivatott placebo kontrollcsoport hiánya miatt, ez a randomizált, kettős-vak, aktív kontrollos vizsgálat alátámasztotta a tolperizon hatékonyságát a neurológiai betegségek okozta spaszticitásban szenvedő betegek mobilitásának javításában.

A Melka-féle vizsgálatban (1997) az izomtónus (Ashworth-skála segítségével mért) csökkenését a klinikai jelentőségre utaló funkcionális paraméterek következetes javulása kísérte. Ebbe a vizsgálatba azonban kizárólag neurolathyrismus okozta spaszticitásban szenvedő betegeket vontak be. A neurolathyrismus elsősorban fiatal felnőtt férfiakat érint éhínség idején, és általánosságban nem fordul elő Európában, ezért kérdéses a vizsgálat eredményeinek a jelenlegi javallatra történő kiterjesztése. A Melka-féle vizsgálat csak annyiban vehető figyelembe, hogy támogatja a neurológiai betegségek által okozott spaszticitás kezelésében való hatásosságot.

Mindent összevetve a jelenleg rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a tolperizzal mérsékelt hatása van a neurológiai betegségek által okozott spaszticitás kezelésében. Fontos megjegyezni, hogy a hatásosság bizonyítéka főként a Stamenova-féle vizsgálaton alapul, amelyben csak stroke-ot követő spaszticitásban szenvedő betegek vettek részt.

Mozgásszervi betegségeket kísérő izomhipertónia és izomspazmusok kezelése

Ebben a javallatban egyetlen vizsgálat áll rendelkezésre, amelynek eredményei szerint az elsődleges kimenetelben a tolperizon felülmúlta a placebót (Pratzel 1995). Ezt az eredményt úgy érték el, hogy új, nem előre meghatározott, hanem a post-hoc hatásossági analízis során bevezetett paramétert használtak a számításnál alkalmazott képletben. Amennyiben a vizsgálatot a hatékonyság bizonyítékeként kívánják használni, az új paramétereket a vizsgálat előtt kell validálni. Ezenkívül a nyomásérzékenységi küszöb tesztben (pressure pain test, PPT) mért javulást nem kísérte a betegek mobilitásának megfelelő javulása. Ezért nem világos, hogy a kiváltott PPT hogyan válik klinikailag jelentős hatássá a fájdalmas reflexes izomspazmusban szenvedő betegeknél.

A Struck 2002 vizsgálat nem igazolt jelentős javulást az elsődleges végpont tekintetében, a statisztikailag szignifikáns javulást mutató két másodlagos paraméter pedig szubjektívnek tűnik, és klinikai szempontból nem tekinthető jelentősnek, mivel egyiket sem kísérte a klinikailag jelentős paraméterek, például a fájdalomintenzitás, a mozgásra jelentkező fájdalom és a mobilitás megfelelő javulása. A Struck 2004 vizsgálat sem igazolt jelentős javulást az elsődleges végpont tekintetében. Továbbá az összes beteg a jóváhagyott dózist meghaladó dózissal kezdte a kezelést. Végül, a Hodinka 2001 vizsgálat sem igazolt jelentős eltérést az elsődleges végpontot illetően, és az egyetlen átmeneti szignifikáns különbség a Roland–Morris mozgáskorlátozottsági skálában (Roland-Morris Disability Scale) volt megfigyelhető a 7. napon, ez a különbség azonban a 14. napra megszűnt.

Ezért az a következtetés vonható le, hogy ebben az indikációban végzett négy fő vizsgálat közül, amelyek a kezdeti forgalomba hozatali engedély kiadását követően váltak elérhetővé, egy vizsgálat jelentős hiányosságokat tartalmaz, a másik 3 pedig nem igazolt hatásossági kimenetelre gyakorolt hatást.

Ortopédiai és traumatológiai műtétek utáni rehabilitáció

Az ebben a javallatban rendelkezésre álló adatok két obszervációs vizsgálatból (1986 and 1989) származnak, amelyekben 166 beteget napi 450 mg tolperizzal kezeltek néhány héten át. A tolperizont mindkét vizsgálatban nagyon heterogén populációnak adták, egy rehabilitációs program keretében, ezért nem választható el a tolperizon hatása az egyéb beavatkozások hatásától, következésképpen ez az adat nem támasztja alá a hatásosságot ebben a javallatban.

Obliteratív érbetegségek és érbeidegési zavaron alapuló szindrómák kezelése

Ebben a javallatban nagyon korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre a tolperizon hatásosságáról. Nincsenek olyan vizsgálatok, amelyek megfelelnek a helyes klinikai gyakorlatnak (GCP), egyetlen aktív kontroll vizsgálatot és néhány obszervációs vizsgálatot végeztek. Az aktív kontroll vizsgálat nyílt elrendezésű volt, pentoxifillint alkalmazott kontrollként, és összesen 70 beteggel végezték.

Little-kór és más dystoniával kísért encephalopathiák

Ebben a javallatban nagyon korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre a tolperizon hatásosságáról. A rendelkezésre álló vizsgálatok obszervációs jellegűek, heterogén populációban zajlottak és rendkívül korlátozott mennyiségű információt tartalmaznak.

Parenterális készítmény

Néhány vizsgálatban parenterális készítmény alkalmaztak. Ezek többségükben obszervációs vizsgálatok, és a rendelkezésre álló dokumentáció rendkívül korlátozott. Az egyetlen azonosított kettős-vak, placebo-kontroll vizsgálatot, amely parenterális tolperizont alkalmazott, és amely elfogadható módszertani előírásokat követett, olyan javallatokban végezték, amelyekben nem igazolták a hatásosságot, amelyekre a termék soha nem kapott forgalomba hozatali engedélyt, vagy csak nagyon kisszámú beteget vontak be a jelentősebb javallatokban. Semmilyen adatot nem nyújtottak be az adagolási ajánlások alátámasztására.

Klinikai biztonságosság

Bár nem jelentettek halálos kimenetelű túlérzékenységi esetet, a tolperizonnal kapcsolatosan jelentett esetek 10%-át életveszélyesnek tekintették. A túlérzékenységi reakciók teszik ki az originális készítmény adatbázisában található spontán jelentések több mint felét, ezeket az emésztőrendszeri betegségek és tünetek, az általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók és az idegrendszeri betegségek és tünetek szervrendszer-kategóriákba tartozó nemkívánatos események követik. A spontán jelentések elemzése arra utal, hogy a túlérzékenységi reakciók gyakoribbak nőknél, korábbi vagy egyidejű allergiás betegségben szenvedő betegeknél, valamint egyidejűleg NSAID-okat vagy más fájdalomcsillapítókat szedőknél. A túlérzékenységi reakciók 90%-ában legalább lehetségesnek ítélték a tolperizonnal fennálló ok-okozati összefüggést.

Különbség van a spontán jelentések és a vizsgálatokból származó jelentések eloszlása között. Míg a benyújtott vizsgálatokban csak kisszámú túlérzékenységi reakciót figyeltek meg, ezek a reakciók képezik az összes spontán jelentés több mint felét. A túlérzékenység jelentős esemény lehet, és beszámoltak anaphylaxiás reakciók/anaphylaxiás sokk eseteiről is. Úgy tűnik, hogy a jelenleg jóváhagyott terméktájékoztató nem tükrözi megfelelően a kockázatot, illetve nem magyarázza el azt megfelelően ahhoz, hogy a betegek korán azonosíthassák a túlérzékenység jeleit. Megjegyzendő még, hogy Németországban jelentősen magasabbnak tűnnek a jelentési arányok, mint azok, amelyeket a forgalomba hozatali engedély jogosultjának adatbázisa alapján számítottak ki.

A tolperizonhoz kapcsolódó túlérzékenység mechanizmusa ismeretlen. A hipotézisek közé tartozik a hapténként ható tolperizon metabolitok kialakulása, amelyek a fehérjék kovalens módosításának útján aktiválják a beteg immunrendszerét, illetve a tolperizon és a helyi érzéstelenítő lidokain szerkezetének hasonlósága.

Megfelelő adatok hiányában nem lehet megalapozott következtetéseket levonni a vese- és májfunkcióra kifejtett hatásról, bár a rendelkezésre álló adatok nem adnak okot aggodalomra.

Az alkalmazási előírással kapcsolatban a bizottság megállapította, hogy a gyógyszerkölsönhatásokra, a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre, és az ételek a tolperizon farmakokinetikai paramétereire kifejtett hatására vonatkozó információk nem tükrözték a rendelkezésre álló legfrissebb adatokat. A bizottság azt is megjegyezte, hogy egyes készítmények terméktájékoztatója nem említi a nemkívánatos események között a zavarodottságot és a hyperhidrosist, és ezt harmonizálni kell.

Jól ismert, hogy a készítmények biztonságossági profilja a gyógyszerformától függően változhat. Mivel azonban a túlérzékenység a hatóanyag jellemzője, és nem a gyógyszerformáé, a szájon át adott készítményekhez kötődő aggályok a parenterális készítményekre is érvényesek. Felszólították a forgalomba hozatali engedélyekkel rendelkező vállalatot, hogy nyújtsa be a rendelkezésre álló adatokat a biztonságosság és az adagolási ajánlások alátámasztására. A vállalat azonban nem nyújtott be megfelelő adatokat az értékeléshez, mivel saját maga is azt a következtetést vonta le, hogy az adatok nem elégségesek annak megállapításához, hogy az előnyök meghaladják a kockázatokat, és a parenterális készítmények forgalomba hozatali engedélyének visszavonását javasolta.

Általános következtetések

A CHMP figyelembe vette a tolperizonról rendelkezésre álló összes biztonságossági és hatásossági adatot.

Bár nem jelentettek halálos kimenetelű túlérzékenységi esetet, a tolperizonnal kapcsolatosan jelentett esetek 10%-át életveszélyesnek tekintették. A túlérzékenységi reakciók teszik ki az originális készítmény adatbázisában található spontán jelentések több mint felét, ezeket az emésztőrendszeri betegségek és tünetek, az általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók és az idegrendszeri betegségek és tünetek szervrendszer-kategóriákba tartozó nemkívánatos események követik. A spontán jelentések elemzése arra utal, hogy a túlérzékenységi reakciók gyakoribbak nőknél, korábbi vagy egyidejű allergiás betegségben szenvedő betegeknél, valamint egyidejűleg NSAID-okat vagy

más fájdalomcsillapítókat szedőknél. A túlérzékenységi reakciók 90%-ában legalább lehetségesnek ítélték a tolperizonnal fennálló ok-okozati összefüggést.

Különbség van a spontán jelentések és a vizsgálatokból származó jelentések eloszlása között. Míg a benyújtott vizsgálatokban csak kisszámú túlérzékenységi reakciót figyeltek meg, ezek a reakciók képezik az összes spontán jelentés több mint felét. A túlérzékenység jelentős esemény lehet, és beszámoltak anaphylaxiás reakciók/anaphylaxiás sokk eseteiről is. Úgy tűnik, hogy a jelenleg jóváhagyott terméktájékoztató nem tükrözi megfelelően a kockázatot, illetve nem magyarázza el azt megfelelően ahhoz, hogy a betegek korán azonosíthassák a túlérzékenység jeleit. Megjegyzendő még, hogy Németországban jelentősen magasabbnak tűnnek a jelentési arányok, mint azok, amelyeket a forgalomba hozatali engedély jogosultjának adatbázisa alapján számítottak ki.

Megfelelő adatok hiányában nem lehet megalapozott következtetéseket levonni a vese- és májfunkcióra kifejtett hatásról, bár a rendelkezésre álló adatok nem adnak okot aggodalomra.

A tolperizonhoz kapcsolódó túlérzékenység mechanizmusa ismeretlen. A hipotézisek közé tartozik a tolperizon és a helyi érzéstelenítő lidokain szerkezetének hasonlósága, ezért a keresztreakciók kockázatát következetesen le kell írni a terméktájékoztatóban. A terméktájékoztatót frissíteni kell, hogy az összes termék következetes és friss információkat tartalmazzon a gyógyszerköölcsönhatásokra, a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre, az ételeknek a gyógyszer biohasznosulására kifejtett hatására, a vese- és májfunkciókra kifejtett hatásokra, valamint a nemkívánatos reakciókra vonatkozóan.

A hatásosságot tekintve a rendelkezésre álló adatcsoport a tolperizon mérsékelt hatását mutatja a neurológiai betegségek által okozott spaszticitás kezelésében, de fontos megjegyezni, hogy ez a bizonyíték nagyrészt a Stamenova-féle vizsgálat eredményein alapul, és ebbe a vizsgálatba csak stroke-ot követő spaszticitásban szenvedő betegeket vontak be.

A mozgásszervi betegségekkel kapcsolatosan is vannak releváns vizsgálatok, de a többségük nem igazolta a készítmény hatásosságát. Az ebben a javallatban végzett egyetlen pozitív kimenetelű vizsgálat jelentős módszertani hiányosságokat tartalmaz, melyek miatt nem vonható le következtetés a készítmény hatásosságára vonatkozóan.

A további javallatok (ortopédiai és traumatológiai műtétek utáni rehabilitáció, obliteratív érbetegségek és érbeidegzési zavaron alapuló szindrómák, valamint a Little-kór és más dystoniával kísért encephalopathiák) esetében rendkívül korlátozott mennyiségű a hatásosságra vonatkozó bizonyíték áll rendelkezésre, amely főként kisméretű, nem megfelelő elrendezésű és heterogén populációt bevonó vizsgálatokból származik. Ezért a bizottság úgy véli, hogy a hatásosság ezekben a javallatokban nem bizonyított. Ebben a tekintetben a CHMP figyelembe vette azt a tényt, hogy a fenti javallatokban engedélyezett termékek forgalomba hozatali engedélyének jogosultja azt a következtetést vonta le, hogy a hatásosságra vonatkozó bizonyítékok nem elégségesek a termék használatával járó kockázatok ellensúlyozására, és a javallatok törlését javasolta.

A tolperizon biztonságosságáról és hatásosságáról rendelkezésre bocsátott összes adat alapján a CHMP úgy vélte, hogy a túlérzékenység kockázata jelentősebb a korábban azonosítottnál, és következésképpen az igazolt klinikai előnyök kizárólag a következő korlátozott javallatban haladják meg a kockázatokat: *stroke-ot követő spaszticitás tüneti kezelése felnőtteknél.*

Jól ismert, hogy a készítmények biztonságossági profilja a gyógyszerformától függően változhat. Mivel azonban a túlérzékenység a hatóanyag jellemzője, és nem a gyógyszerformáé, a szájon át adott készítményekhez kötődő aggályok a parenterális készítményekre is érvényesek. Felszólították a forgalomba hozatali engedélyekkel rendelkező vállalatot, hogy nyújtsa be a rendelkezésre álló adatokat a biztonságosság és az adagolási ajánlások alátámasztására. A vállalat azonban nem nyújtott be megfelelő adatokat az értékeléshez, mivel saját maga is azt a következtetést vonta le, hogy az

adatok nem elégségesek annak megállapításához, hogy az előnyök meghaladják a kockázatokat, és a parenterális készítmények forgalomba hozatali engedélyének visszavonását javasolta.

A CHMP támogatja az egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató közlemény (DHPC) megjelenítését is a jelen felülvizsgálat eredményének közlése céljából.

Előny-kockázat profil

A bizottság azt a következtetést vonta le, hogy a tolperizont tartalmazó orális készítmények előny-kockázat profilja a szokásos alkalmazási feltételek mellett kizárólag felnőttek stroke-ot követő spaszticitásának tüneti kezelésében pozitív, amennyiben foganatosítják a termék-tájékoztató megegyezés szerinti változtatásait.

A bizottság megállapította továbbá, hogy a tolperizont tartalmazó parenterális készítmények előny-kockázat profilja nem pozitív, és a megfelelő forgalomba hozatali engedélyek visszavonását javasolta.

Felülvizsgálati eljárás

A CHMP 2012. júniusi ülésén elfogadott véleményt és javaslatokat követően a Richter Gedeon Nyrt. és a PP Nature Balance Lizenz GmbH felülvizsgálati kérelmeket nyújtott be, mivel véleményük szerint megfelelő adatok állnak rendelkezésre „*a mozgásszervi betegségeket kísérő izomhipertónia és izomspazmusok kezelése*” javallat alátámasztásához. A forgalomba hozatali engedély jogosultjainak véleménye a tolperizon biztonságossági profiljának értékelésében is eltért a CHMP-étől. A Richter Gedeon Nyrt. azt javasolta, hogy a javallatot – legfeljebb 7 napos kezelési időszak mellett – az „*akut, nem specifikus derékfájdalomban szenvedő felnőtt betegek izomspazmusainak rövid távú kezelésére*” korlátozzák.

A CHMP ezért új értékelést végzett az érintett javallatban rendelkezésre álló hatásossági adatok segítségével. Egészen pontosan a CHMP újraértékelte a randomizált klinikai vizsgálatok (Pratzel 1995, Struck 2002 és Struck 2004) 4 összevont elemzését (Alken-2005, Farkas-2011, Varga-2011a és Varga-2011b), és felkérte a Biostatistikai munkacsoportot (BSWP), hogy adjon véleményt az összevont elemzések adatairól. A BSWP által végrehajtott értékelés figyelembe vételével a CHMP azt a következtetést vonta le, hogy komoly aggályok állnak fenn az összevont elemzésekhez használt statisztikai módszerek megfelelőségére vonatkozóan, főként amiatt, hogy nyilvánvaló heterogenitás jelenlétében ezeket az elemzéseket fixhatás-modellre alapozták, és egészen pontosan azért, mert a bizonyítékok elutasításának fő indokai a *CHMP által kiadott és a mérlegelendő szempontokat* leíró dokumentumban (CPMP/EWP/2330/99) részletezett kulcsfontosságú kritériumoknak való megfelelés hiányához kapcsolódnak. Ennek eredményeképpen a CHMP úgy vélte, hogy a rendelkezésre bocsátott összevont elemzések egyike sem tekinthető olybá, hogy alátámasztaná a tolperizon hatásosságának bizonyítékát „*a mozgásszervi betegségeket kísérő izomhipertónia és izomspazmusok kezelése*” javallatban vagy a javasolt korlátozott javallatban.

A CHMP kikérte a Neurológia tudományos tanácsadó csoportja (SAG) véleményét is. A SAG kijelentette, hogy véleményük szerint a 4 összevont elemzés eredményei nem támasztják alá a tolperizon hatásosságát. Összességében a SAG úgy vélte, hogy az elemzéseket nem megfelelően végezték, és a benyújtott adatok segítségével nem mérhető fel, hogy az elemzéseknél milyen módon vették figyelembe a populációk és a kezelések különféle jellemzőit. A SAG véleménye is az volt, hogy nem vonhatók le következtetések a tolperizon hatásosságára vonatkozóan, és hogy a betegek között nem lehetett azonosítani egyetlen specifikus alcsoportot sem, akik számára a tolperizon kezelés más kezeléseknél előnyösebb lenne.

A CHMP figyelembe vette a 2012. októberi szóbeli magyarázat során bemutatott, nemrégén végzett metaanalízist is, de aggályokat vetett fel az elemzési módszerrel és a metaanalízis részét képező egyes vizsgálatok minőségével kapcsolatban, és ezért azt a következtetést vonta le, hogy ez a metaanalízis nem nyújtott további támogatást a tolperizon hatásosságának alátámasztásához. A CHMP a betérjesztést követő kötelezettségvállalásként figyelembe vette továbbá a forgalomba hozatali

engedély jogosultjának javaslatát, miszerint klinikai vizsgálatot kíván végezni, hogy további adatokat gyűjtsön a javasolt korlátozott indikációban (derékfájdalom) alkalmazott tolperizon hatásosságára vonatkozóan, csakúgy, mint a vizsgálat vázlatos tervének összefoglalóját. A bizottság azonban úgy vélte, hogy a javasolt vizsgálat nem elégséges ahhoz, hogy a javasolt indikációban - különösképpen a javasolt rövid kezelési időszak miatt - meggyőző bizonyítékkal szolgáljon a tolperizon lehetséges hatásosságára vonatkozóan.

A tolperizon biztonságosságával kapcsolatban a CHMP felülvizsgálta a rendelkezésre álló biztonságossági adatokat, és továbbra is megtartja a korábban levont következtetéseket, melyek szerint a tolperizon túlérzékenységi reakciók kockázatával jár, és az adatok szerint az összes jelentett túlérzékenységi reakció 10%-át életveszélyesnek tekintették. A túlérzékenységi reakciók 90%-ának esetében legalább lehetségesnek értékelték a tolperizzal kapcsolatos okozati összefüggést.

A tolperizonra vonatkozó biztonságossági és hatásossági adatok összességének alapján, és figyelembe véve a BSWP és a SAG véleményét, a CHMP megerősítette a korábban hozott döntését, miszerint a túlérzékenység kockázata sokkal jelentősebb, mint azt korábban, a kezdeti forgalomba hozatali engedély kiadásának idején azonosították, és hogy ennek következményeképpen a tolperizon kockázatai meghaladják az előnyöket „*a mozgásszervi betegségeket kísérő izomhipertónia és izomspazmusok kezelése*” javallatban, csakúgy, mint a javasolt korlátozott javallatban („*akut, nem specifikus derékfájdalomban szenvedő felnőtt betegek izomspazmusainak rövid távú kezelése*”).

A bizottság ezért azt a következtetést vonta le, hogy a tolperizon tartalmú, szájon át szedhető készítmények előny-kockázat profilja a szokásos felhasználási feltételek mellett kizárólag a felnőttek stroke-ot követő spaszticitásának tüneti kezelésében pozitív, amennyiben foganatosítják a termék tájékoztató megegyezés szerinti változtatásait.

A forgalomba hozatali engedély feltételeit érintő változtatások/a forgalomba hozatali engedély visszavonásának indoklása

Mivel:

- A bizottság úgy vélte, hogy a túlérzékenységi reakciók kockázata jelentősebb a korábban azonosítottnál.
- A bizottság arra a véleményre jutott, hogy a jelenleg engedélyezett javallatokban a tolperizon klinikailag szignifikáns hatásossága rendkívül korlátozott, és ennél fogva ezekben a javallatokban a kockázatok meghaladják a betegek számára nyújtott előnyöket.
- A bizottság továbbá azt a véleményt is megfogalmazta, hogy a felnőttek stroke-ot követő spaszticitásának tüneti kezelését illetően a tolperizon klinikailag szignifikáns hatásossága bizonyított.
- A bizottság ezért úgy ítélte meg, hogy a szokásos alkalmazási feltételek mellett a tolperizont tartalmazó orális készítmények előny-kockázat profilja:
 - pozitív a felnőttek stroke-ot követő spaszticitásának tüneti kezelésében.
 - nem pozitív a mozgásszervi betegségeket kísérő izomhipertónia és izomspazmusok kezelésében.
 - nem pozitív az ortopédiai és traumatológiai műtétek utáni rehabilitációban.
 - nem pozitív az obliteratív érbetegségek és érbeidegzési zavarokon alapuló szindrómák kezelésében.
 - nem pozitív a Little-kór és más dystoniával kísért encephalopathiák kezelésében.

- A bizottság megállapította továbbá, hogy az engedélyezett adagolási ajánlások hatásosságát alátámasztó releváns adatok hiányában a tolperizont tartalmazó parenterális készítmények potenciális előnyeit meghaladja a túlérzékenység azonosított kockázata.

Következésképpen a bizottság megállapította, hogy a tolperizont tartalmazó orális készítmények előny-kockázat profilja a szokásos alkalmazási feltételek mellett kizárólag felnőttek stroke-ot követő spaszticitásának tüneti kezelésében pozitív, amennyiben foganatosítják a terméktájékoztató megegyezés szerinti változtatásait.

A bizottság megállapította továbbá, hogy a tolperizont tartalmazó parenterális készítmények előny-kockázat profilja nem pozitív, és a megfelelő forgalomba hozatali engedélyek visszavonását javasolta.

Ennélfogva a 2001/83/EK irányelv 32. cikke (4) bekezdésének (d) pontja értelmében az CHMP az alábbiakat javasolta:

- Az I. mellékletben leírt gyógyszerkészítmények szájon át szedhető készítményeire vonatkozó forgalomba hozatali engedélyben foglaltak módosítása, amelyre vonatkozóan az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató megfelelő szakaszait a jelen vélemény III. melléklete írja le.
- Az I. mellékletben leírt gyógyszerkészítmények parenterális készítményeire vonatkozó forgalomba hozatali engedélyek visszavonása.

A forgalomba hozatali engedélyekre vonatkozó feltételeket a IV. melléklet írja le.

Az eltérő álláspontokat a jelen véleményhez csatoljuk.