

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do

zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu (*postacie do stosowania doustnego*)

i

odwołania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu (*postacie do stosowania parenteralnego*)

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktów leczniczych zawierających tolperyzon (zob. aneks I)

Tolperyzon jest środkiem rozluźniającym mięśnie o działaniu ośrodkowym. Po raz pierwszy został zsyntetyzowany w 1956 r., a w praktyce klinicznej stosuje się go od lat 60-tych XX wieku. Dokładny mechanizm jego działania jest nie do końca poznany. Tolperyzon posiada duże powinowactwo do tkanki nerwowej, osiągając najwyższe stężenia w pniu mózgu, rdzeniu kręgowym i tkance nerwów obwodowych. Budowa chemiczna tolperyzonu jest zbliżona do budowy lidokainy; podobnie jak lidokaina, tolperyzon wywiera wpływ stabilizujący błonę komórkową. W sposób zależny od dawki tolperyzon zmniejsza napływ sodu przez błonę komórkową izolowanego nerwu, dzięki czemu zmniejsza amplitudę i częstotliwość potencjałów czynnościowych. Ponadto wykazano działanie hamujące na napięciowo-zależne kanały Ca^{2+} , co sugeruje, że tolperyzon, oprócz wpływu stabilizującego błonę komórkową, może także zmniejszać uwalnianie przekaźników. Tolperyzon działa na 3 poziomach:

- Poziom obwodowy – stabilizuje błonę komórkową neuronów, w wyniku czego zmniejsza amplitudę i częstotliwość potencjałów czynnościowych. Ma zdolność hamowania wywołanego bólem stanu patologicznego pobudzenia obwodowego, który może wzbudzać różne ruchowe lub wegetatywne odruchy prowadzące do zwiększenia napięcia mięśni.
- Poziom centralny (rdzeń kręgowy) – w sposób zależny od dawki tolperyzon zmniejsza zwiększoną mono- i polisynaptyczną aktywność odruchową do poziomu fizjologicznego. Wpływ ten został dobrze wykazany w wielu modelach zwierzęcych.
- Poziom centralny (twór siatkowaty) – nierównowaga pomiędzy kontrolą torującą i hamującą powyżej poziomu rdzenia kręgowego może także prowadzić do nasilonnej aktywności odruchowej i zwiększonego napięcia mięśni. Tolperyzon hamuje torowanie siatkowo-rdzeniowe w pniu mózgu i w warunkach doświadczalnych wykazano, że jest skuteczny w zmniejszaniu sztywności wywołanej pobudzeniem neuronów gamma wywodzących się z tworu siatkowatego.

Produkty zawierające tolperyzon są obecnie zatwierdzone w następujących państwach UE: w Bułgarii, na Cyprze, w Czechach, na Litwie, Łotwie, w Niemczech, Polsce, Rumunii, na Słowacji i Węgrzech.

W co najmniej jednym państwie członkowskim zostały zatwierdzone następujące wskazania do stosowania (konkretne sformułowanie wskazania może różnić się pomiędzy produktami):

- doraźne lub przewlekłe leczenie patologicznie wzmożonego napięcia mięśni szkieletowych wywołanego organicznymi chorobami układu nerwowego;
- leczenie nadmiernego napięcia mięśni i skurczy mięśni w przebiegu chorób narządu ruchu (np. spondyloza, choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa, zespoły szyjne i lędźwiowe, choroba zwyrodnieniowa dużych stawów);
- rehabilitacja po operacjach chirurgicznych z zakresu ortopedii i traumatologii;
- leczenie zarostowych chorób naczyń oraz zespołów wywołanych uszkodzeniem unerwienia naczyń (np. akrocyjanoza, przemijająca dystonia naczyniowo-nerwowa);
- choroba Little'a (obustronne porażenie dziecięce) i inne encefalopatie z towarzyszącą dystonią.

W dniu 15 lipca 2011 r. Niemcy wszczęły procedurę arbitrażową zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE. Niemcy uznały, że duża liczba zgłoszeń reakcji nadwrażliwości otrzymanych w okresie obserwacji po wprowadzeniu do obrotu stanowi zastrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa, którego nie równoważą ograniczone dowody skuteczności. Zwrócono się więc do CHMP o wydanie opinii w

kwestii, czy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających tolperyzon i nazw produktów związanych powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane, czy wycofane.

Skuteczność kliniczna

Leczenie patologicznie wzmożonego napięcia mięśni szkieletowych wywołanego organicznymi chorobami układu nerwowego

To wskazanie jest poparte głównie przez badanie przeprowadzone przez Stamenovą (2005), którego jakość jest dopuszczalna. W tym wielośrodowym badaniu z randomizacją i grupą kontrolną placebo prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby wykazano skuteczność tolperyzonu w objawowym leczeniu pacjentów ze spastycznością poudarową.

Skala Ashwortha zastosowana w tym badaniu jest sprawdzonym narzędziem powszechnie przyjętym do oceny klinicznej stopnia spastyczności. W badaniu Stamenovej uzyskano poprawę wyniku w skali Ashwortha średnio o 32% w całej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intent-to-treat*, ITT) i o 42% w podgrupie pacjentów otrzymujących 300-450 mg/dobę. Van Denburg i wsp. (2008) wykazali, że 33-procentowa zmiana w skali Ashwortha odpowiada zmianie o 1 punkt wyniku w skali ogólnej oceny przez lekarza (ang. *Physician's Global Assessment*, PGA) u pacjentów ze spastycznością poudarową, co świadczy o istotności klinicznej. Poprawie w skali Ashwortha towarzyszyła statystycznie istotna różnica w ogólnej ocenie skuteczności przez badacza na korzyść tolperyzonu. Inne drugoplanowe parametry czynnościowe [np. zmodyfikowany wskaźnik Barthel (ocena codziennych czynności życiowych), zdolność wykonywania rutynowych czynności i wytrzymałość podczas chodzenia] zgodnie wskazywały na przewagę tolperyzonu nad placebo. Średni maksymalny dystans przejścia w czasie 2 minut na końcowej wizycie wyniósł w przybliżeniu 70 metrów w grupie tolperyzonu i 40 metrów w grupie placebo.

W badaniu Stamenovej pacjenci mogli otrzymywać dawki stopniowo zwiększane do 900 mg na dobę, więc tylko pewna podgrupa (35%) pacjentów była leczona tolperyzonem w dawkach w zakresie obecnie zatwierdzonym w ChPL (150-450 mg). Jednakże wyniki dotyczące skuteczności w podgrupie leczonej tolperyzonem w dobowej dawce sięgającej 450 mg/dobę były zgodne z wynikami dla całej populacji ITT. Podsumowując, badanie Stamenovej można traktować jako badanie pozytywne, którego wyniki wskazują na klinicznie istotny wpływ tolperyzonu w leczeniu pacjentów ze spastycznością poudarową.

Natomiast w przedwcześnie zakończonym badaniu Avigen AV650-018 (2007) nie udało się wykazać żadnego wpływu w populacji pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane. W tymczasowej analizie wyników wykazano, że nie udało się uzyskać istotności statystycznej w żadnym z ocenianych punktów końcowych skuteczności.

W badaniu przeprowadzonym przez Fehera (1985) stosowano skalę Rivermead, która ma potwierdzoną wysokiego stopnia wiarygodność i rzetelność w ocenie czynności ruchowej u pacjentów po udarze. Wyniki badania są trudne do oceny z uwagi na brak grupy kontrolnej placebo umożliwiającej sprawdzenie rzetelności badania, jednakże to badanie z randomizacją i grupą kontrolną leczoną aktywnie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby stanowi dowód na poparcie skuteczności tolperyzonu w odniesieniu do poprawy zdolności poruszania się u pacjentów ze spastycznością wywołaną przez zaburzenia neurologiczne.

W badaniu przeprowadzonym przez Melkę (1997) zmniejszeniu napięcia mięśni (mierzonemu za pomocą skali Ashwortha) towarzyszyła stała poprawa parametrów czynnościowych świadcząca o istotności klinicznej. Jednakże do badania włączono tylko pacjentów ze spastycznością wywołaną przez laryzm. Laryzm dotyczy głównie młodych dorosłych mężczyzn w okresie głodu i zasadniczo nie występuje w krajach europejskich, zatem uogólnienie wyników badania na istniejące wskazanie jest sporne. Badanie Melki można jedynie traktować jako dowód na poparcie skuteczności w leczeniu spastyczności wywołanej przez schorzenia neurologiczne.

Ogólnie obecnie istniejące dane wskazują na umiarkowany wpływ tolperyzonu w leczeniu spastyczności wywołanej przez zaburzenia neurologiczne. Należy zwrócić uwagę, że dowody skuteczności opierają się głównie na wynikach badania Stamenovej, do którego włączono wyłącznie pacjentów ze spastycznością poudarową.

Leczenie nadmiernego napięcia mięśni i skurczy mięśni w przebiegu chorób narządu ruchu

W jedynym badaniu dotyczącym tego wskazania, w którym wykazano przewagę tolperyzonu nad placebo w wyniku kryterium pierwszoplanowego (Pratzel, 1995), we wzorze do obliczeń użyto nowego parametru, który nie był wcześniej określony, a został raczej wprowadzony w analizie skuteczności post-hoc. Jeśli celem badania jest udowodnienie skuteczności, należy wcześniej dokonać walidacji nowych parametrów. Ponadto poprawie PPT nie towarzyszyła odpowiednia poprawa w zdolności poruszania pacjentów. Przełożenie zmniejszenia wywołanego PTT na klinicznie istotny wpływ u pacjentów z bolesnymi odruchowymi skurczami mięśni jest więc nieprzekonywujące.

W badaniu przeprowadzonym przez Strucka w 2002 r. nie udało się wykazać istotnej poprawy w pierwszoplanowym punkcie końcowym, a dwa parametry drugoplanowe, w przypadku których odnotowano statystycznie istotną poprawę, są subiektywne i nie mają znaczenia klinicznego, biorąc pod uwagę, że nie towarzyszyła im proporcjonalna poprawa w klinicznie istotnych parametrach, takich jak nasilenie bólu, ból podczas ruchu i zdolność poruszania się. Również w badaniu Strucka przeprowadzonym w 2004 r. nie udało się wykazać istotnej poprawy w pierwszoplanowym punkcie końcowym. Ponadto wszyscy pacjenci rozpoczęli leczenie od stosowania dawki wyższej niż dawka zatwierdzona. Wreszcie, w badaniu Hodinki (2001) także nie wykazano istotnej różnicy w pierwszoplanowym punkcie końcowym i odnotowano jedynie przejściową istotną różnicę wyniku w skali niesprawności Rolanda-Morrisa w dniu 7., która zanikła w dniu 14.

Można zatem uznać, że z czterech głównych badań w tym wskazaniu, które stały się dostępne po pierwszorazowym przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jedno ma istotne wady, a w trzech pozostałych nie udało się wykazać wpływu na wynik dotyczący skuteczności.

Rehabilitacja po operacjach chirurgicznych z zakresu ortopedii i traumatologii

Dostępne dane w tym wskazaniu pochodzą z dwóch badań obserwacyjnych (1986 i 1989) z udziałem łącznie 166 pacjentów, w których podawano 450 mg tolperyzonu na dobę przez kilka tygodni. W obu badaniach tolperyzon jest stosowany w bardzo różnorodnej populacji, jako część programu rehabilitacji, niemożliwe jest więc oddzielenie wpływu innych działań i zatem dane nie stanowią dowodów na poparcie skuteczności w tym konkretnym wskazaniu.

Leczenie zarostowych chorób naczyń oraz zespołów wywołanych uszkodzeniem unerwienia naczyń.

Dane dotyczące skuteczności tolperyzonu w tym wskazaniu są bardzo ograniczone. Brak jest badań przeprowadzonych zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej (ang. *Good Clinical Practice*, GCP), jest jedno badanie z grupą kontrolną leczoną aktywnie i kilka badań obserwacyjnych. Badanie z grupą kontrolną leczoną aktywnie było badaniem prowadzonym metodą próby otwartej, z zastosowaniem pentoksyfiliny jako leku kontrolnego, z udziałem łącznie 70 pacjentów.

Choroba Little'a i inne encefalopatie z towarzyszącą dystonią.

Dane dotyczące skuteczności tolperyzonu w tym wskazaniu są bardzo ograniczone. Jedyne istniejące badania są badaniami obserwacyjnymi, przeprowadzonymi w zróżnicowanej populacji i zawierają bardzo ograniczone dane.

Postacie do stosowania parenteralnego

Istnieje niewiele badań, w których stosowano postacie do stosowania parenteralnego. Są to głównie badania obserwacyjne i dostępna jest bardzo ograniczona dokumentacja. Jedyne badania prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną placebo, w których tolperyzon był podawany

parenteralnie i w którym zastosowano możliwe do zaakceptowania standardy metodologiczne, były przeprowadzone we wskazaniach, w przypadku których nie wykazano skuteczności, które nigdy nie były zatwierdzone dla tego produktu lub z włączeniem bardzo małej liczby pacjentów z ocenianym wskazaniem. Nie przedstawiono danych na poparcie zaleceń dotyczących dawkowania.

Bezpieczeństwo kliniczne

Chociaż nie zgłaszano przypadków nadwrażliwości prowadzących do zgonu, około 10% wszystkich zgłoszonych przypadków dotyczących tolperyzonu uznano za zagrażające życiu. Reakcje nadwrażliwości stanowią ponad połowę zgłoszeń spontanicznych w bazie danych leków oryginalnych, po nich następują zdarzenia niepożądane należące do grup klasyfikacji układów i narządów (ang. *System Organ Class, SOC*): zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania i zaburzenia układu nerwowego. Analiza zgłoszeń spontanicznych wskazuje, że reakcje nadwrażliwości częściej występują u kobiet, pacjentów z występującą w przeszłości lub obecnie chorobą alergiczną lub u osób jednocześnie stosujących leki z grupy NLPZ lub inne leki przeciwbólowe. W 90% reakcji nadwrażliwości związek przyczynowy z tolperyzonem oceniono jako co najmniej możliwy.

Model zgłoszeń spontanicznych odbiega od modelu zgłoszeń z badań. Podczas gdy w przedłożonych badaniach odnotowano tylko niewielką liczbę zgłoszeń reakcji nadwrażliwości, tego rodzaju zgłoszenia stanowią ponad połowę wszystkich zgłoszeń spontanicznych. Nadwrażliwość może być istotnym zdarzeniem i zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznych/wstrząsu anafilaktycznego. W obecnie zatwierdzonej informacji o produkcie ryzyko to nie jest w odpowiedni sposób odzwierciedlone ani też przedstawione pacjentom w celu umożliwienia szybkiego rozpoznania objawów nadwrażliwości. Zwrócono także uwagę, że częstość zgłoszeń w Niemczech jest istotnie wyższa niż określona w bazie danych podmiotu odpowiedzialnego.

Mechanizm nadwrażliwości związanej ze stosowaniem tolperyzonu jest nieznan. Istnieją hipotezy sugerujące, że metabolity tolperyzonu jako związki haptenowe aktywują układ odpornościowy pacjentów poprzez kowalentną modyfikację białek lub opierające się na podobieństwie strukturalnym do środka znieczulającego miejscowo – lidokainy.

Z powodu braku odpowiednich danych nie można wyciągnąć pewnych wniosków dotyczących wpływu na czynność nerek i wątroby, chociaż istniejące dane nie wskazują na żadne powody do obaw.

Zwrócono uwagę, że informacje zawarte w charakterystyce produktu leczniczego dotyczące interakcji, wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn i wpływu pokarmu na parametry farmakokinetyczne nie odzwierciedlają najnowszych dostępnych danych. Zwrócono także uwagę, że nie w przypadku wszystkich produktów w informacji o produkcie wymieniono takie działania niepożądane, jak splątanie i nadmierna potliwość, i należy to ujednoclić.

Wiadomo, że profil bezpieczeństwa produktu może się zmieniać w zależności od postaci. Jednakże jako że nadwrażliwość jest cechą substancji czynnej, a nie postaci leku, zastrzeżenia stwierdzone w odniesieniu do postaci do stosowania doustnego dotyczą także postaci do stosowania parenteralnego. Zwrócono się do firmy posiadającej pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o przedstawienie wszelkich istniejących danych na poparcie bezpieczeństwa i zaleceń dotyczących dawkowania, jednakże nie przedłożono żadnych odpowiednich danych do oceny, ponieważ podmiot odpowiedzialny sam stwierdził, że dane są niewystarczające, aby uznać, że korzyści przewyższają ryzyko, i zaproponował odwołanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla postaci do stosowania parenteralnego.

Wnioski ogólne

CHMP rozpatrzył ogół dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności tolperyzonu.

Chociaż nie zgłaszano przypadków nadwrażliwości prowadzących do zgonu, około 10% wszystkich zgłoszonych przypadków dotyczących tolperyzonu uznano za zagrażające życiu. Reakcje nadwrażliwości stanowią ponad połowę zgłoszeń spontanicznych w bazie danych leków oryginalnych, po nich następują zdarzenia niepożądane należące do grup klasyfikacji układów i narządów: zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania i zaburzenia układu nerwowego. Analiza zgłoszeń spontanicznych wskazuje, że reakcje nadwrażliwości częściej występują u kobiet, pacjentów z występującą w przeszłości lub obecnie chorobą alergiczną lub u osób jednocześnie stosujących leki z grupy NLPZ lub inne leki przeciwbólowe. W 90% reakcji nadwrażliwości związek przyczynowy z tolperyzonem oceniono jako co najmniej możliwy.

Model zgłoszeń spontanicznych odbiega od modelu zgłoszeń z badań. Podczas gdy w przedłożonych badaniach odnotowano tylko niewielką liczbę zgłoszeń reakcji nadwrażliwości, tego rodzaju zgłoszenia stanowią ponad połowę wszystkich zgłoszeń spontanicznych. Nadwrażliwość może być istotnym zdarzeniem i zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznych/wstrząsu anafilaktycznego. W obecnie zatwierdzonej informacji o produkcie ryzyko to nie jest w odpowiedni sposób odzwierciedlone ani też przedstawione pacjentom w celu umożliwienia szybkiego rozpoznania objawów nadwrażliwości. Zwrócono także uwagę, że częstość zgłoszeń w Niemczech jest istotnie wyższa niż określona w bazie danych podmiotu odpowiedzialnego.

Z powodu braku odpowiednich danych nie można wyciągnąć pewnych wniosków dotyczących wpływu na czynność nerek i wątroby, chociaż istniejące dane nie wskazują na żadne powody do obaw.

Mechanizm nadwrażliwości związanej ze stosowaniem tolperyzonu jest nieznan. Istnieją hipotezy opierające się na podobieństwie strukturalnym do środka znieczulającego miejscowo – lidokainy, więc zgodnie z tym w informacji o produkcie należy przedstawić ryzyko reakcji krzyżowych. Należy także uaktualnić informację o produkcie, tak aby wszystkie produkty zawierały zgodne i aktualne dane dotyczące interakcji, wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, wpływu pokarmu na dostępność biologiczną, wpływu na czynność nerek i wątroby oraz działań niepożądanych.

W odniesieniu do skuteczności, istniejący zbiór danych wskazuje na mały wpływ tolperyzonu w leczeniu spastyczności wywołanej zaburzeniami neurologicznymi, ale należy zwrócić uwagę, że dowody tego stanowią głównie wyniki badania przeprowadzonego przez Stamenovą, do którego włączono wyłącznie pacjentów ze spastycznością poudarową.

Istnieją także odpowiednie badania we wskazaniu w chorobach narządu ruchu, w większości których nie udało się wykazać skuteczności produktu. Jedyne badanie w tym wskazaniu z pozytywnym wynikiem zawiera istotne niedostatki metodologiczne, które wykluczają wyciągnięcie jakichkolwiek wniosków na temat skuteczności produktu.

W odniesieniu do pozostałych wskazań (rehabilitacja po operacjach chirurgicznych z zakresu ortopedii i traumatologii, leczenie zarostowej choroby naczyń oraz zespołów wywołanych uszkodzeniem unerwienia naczyń, choroba Little'a i inne encefalopatie z towarzyszącą dystonią) istnieją bardzo ograniczone dowody na poparcie skuteczności, oparte głównie na małych, nieodpowiednio zaprojektowanych badaniach, do których włączono zróżnicowane populacje. Dlatego uznano, że skuteczność w tych wskazaniach nie została wykazana. W tej kwestii CHMP zwrócił uwagę na fakt, że podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów, dla których te wskazania zostały zatwierdzone, uznał, że skuteczność jest niewystarczająca, aby zrównoważyć ryzyko związane z produktem, i zaproponował usunięcie wskazań.

Na podstawie ogółu udostępnionych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności tolperyzonu CHMP uznał, że ryzyko nadwrażliwości jest bardziej istotne niż wcześniej rozpoznane, i w wyniku

tęgo stwierdzone korzyści kliniczne przewyższają ryzyko jedynie w ograniczonym wskazaniu *objawowe leczenie spastyczności poudarowej u osób dorosłych*.

Wiadomo, że profil bezpieczeństwa produktu może się zmieniać w zależności od postaci. Jednakże jako że nadwrażliwość jest cechą substancji czynnej, a nie postaci leku, zastrzeżenia stwierdzone w odniesieniu do postaci do stosowania doustnego dotyczą także postaci do stosowania parenteralnego. Zwrócono się do firmy posiadającej pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o przedstawienie wszelkich istniejących danych na poparcie bezpieczeństwa i zaleceń dotyczących dawkowania, jednakże nie przedłożono żadnych odpowiednich danych do oceny, ponieważ podmiot odpowiedzialny sam stwierdził, że dane są niewystarczające, aby uznać, że korzyści przewyższają ryzyko, i zaproponował odwołanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla postaci do stosowania parenteralnego.

CHMP zatwierdził treść komunikatu, tzw. komunikatu do fachowych pracowników ochrony zdrowia (DHPC), w celu powiadomienia o wyniku niniejszej oceny.

Stosunek korzyści do ryzyka

Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka postaci do stosowania doustnego preparatów zawierających tolperyzon jest korzystny w normalnych warunkach stosowania jedynie w objawowym leczeniu spastyczności poudarowej u osób dorosłych, po uwzględnieniu uzgodnionych zmian w informacji o produkcie.

Komitet uznał także, że stosunek korzyści do ryzyka postaci do stosowania parenteralnego preparatów zawierających tolperyzon jest niekorzystny i zalecił odwołanie odpowiednich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

Procedura ponownej oceny

Po zebraniu CHMP w czerwcu 2012 r. i wydaniu przez Komitet opinii oraz zaleceń, firmy Gedeon Richter PLC i PP Nature Balance Lizenz GmbH zgłosiły wnioski o ponowne zbadanie sprawy, ponieważ uznały, że przedstawione dane są wystarczające do wykazania skuteczności leku w „leczeniu hipertonii i kurczów mięśni związanych z chorobami narządów ruchu”. Podmioty odpowiedzialne nie zgodziły się również z przeprowadzoną przez CHMP oceną profilu bezpieczeństwa stosowania tolperyzonu. Firma Gedeon Richter PLC zaproponowała zawężenie wskazania do „krótkotrwałego leczenia kurczów mięśni u dorosłych pacjentów z ostrym, niespecyficznym bólem okolicy lędźwiowo-krzyżowej”, z maksymalnym czasem trwania leczenia wynoszącym 7 dni.

W związku z tym CHMP przeprowadził nową ocenę dostępnych danych dotyczących skuteczności leku w leczeniu wspomnianego wskazania. CHMP ocenił w szczególności 4 zbiorcze analizy (Alken-2005, Farkas-2011, Varga-2011a i Varga-2011b) badań klinicznych z randomizacją (Pratzel 1995, Struck 2002 i Struck 2004) i zwrócił się do grupy roboczej ds. biostatystyki (BSWP) o wydanie opinii dotyczącej danych z tych analiz. Biorąc pod uwagę ocenę BSWP, CHMP uznał, że istnieją poważne obawy dotyczące prawidłowości metod statystycznych użytych w analizach zbiorczych, głównie dlatego że oparto je na modelach efektów stałych przy wyraźnej heterogeniczności, ale także dlatego iż główne podstawy do odrzucenia tych dowodów wiążą się z ich brakiem zgodności z kluczowymi kryteriami wyszczególnionymi w dokumencie CHMP „Points to consider” (CPMP/EWP/2330/99). W związku z tym CHMP uznał, że żadna z przedłożonych analiz zbiorczych nie pozwala na wykazanie skuteczności tolperyzonu ani w „leczeniu hipertonii i kurczów mięśni związanych z chorobami narządów ruchu”, ani w proponowanym zawężonym wskazaniu.

CHMP przeprowadził również konsultacje z naukową grupą doradcą ds. neurologii (SAG), w opinii której 4 analizy zbiorcze nie pozwalają na wykazanie skuteczności tolperyzonu. Podsumowując, grupa ta uznała wspomniane analizy za przeprowadzone w sposób nieprawidłowy i stwierdziła, że przedłożone dane nie pozwalają na ocenę sposobu uwzględnienia różnych charakterystyk populacji i

terapii. Grupa wyraziła również opinię, iż niemożliwe jest sformułowanie jakichkolwiek wniosków dotyczących skuteczności tolperyzonu ani zidentyfikowanie określonych podgrup pacjentów, którym leczenie tolperyzonem mogłoby przynieść korzyści w porównaniu z leczeniem innymi lekami.

CHMP wziął pod uwagę także przeprowadzoną niedawno metaanalizę, której wyniki przedstawiono w trakcie ustnych wyjaśnień złożonych w październiku 2012 r., ale wyraził wątpliwości dotyczące metod analizy i jakości pojedynczych analizowanych badań, w związku z czym stwierdził brak przydatności tej metaanalizy do wykazania skuteczności tolperyzonu. CHMP zwrócił również uwagę na propozycję podmiotu odpowiedzialnego dotyczącą badania klinicznego, które miałyby zostać przeprowadzone jako zobowiązanie poarbitrażowe w celu zebrania dodatkowych dowodów na skuteczność tolperyzonu w leczeniu wskazania zawężonego do bólu okolicy lędźwiowo-krzyżowej, a także streszczenie projektu takiego badania. Jednakże Komitet uznał proponowane badanie za niewystarczające do uzyskania ostatecznego dowodu na potencjalną skuteczność tolperyzonu w leczeniu sugerowanego wskazania, zwłaszcza ze względu na zaproponowany krótki czas trwania leczenia.

CHMP dokonał przeglądu dostępnych danych w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania tolperyzonu i podtrzymał swoje poprzednie wnioski dotyczące ryzyka występowania reakcji nadwrażliwości związanych ze stosowaniem tolperyzonu, a wg danych 10% wszystkich zgłoszonych przypadków nadwrażliwości uznano za zagrażające życiu. Oceniono, że związek przyczynowy ze stosowaniem tolperyzonu jest możliwy w co najmniej 90% wszystkich reakcji nadwrażliwości.

Na podstawie wszystkich dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tolperyzonu, a także biorąc pod uwagę opinie BSWP i SAG, CHMP potwierdził swoje wcześniejsze stanowisko, iż ryzyko występowania reakcji nadwrażliwości jest większe niż to poprzednio zidentyfikowane w trakcie pierwszej procedury wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i że w związku z tym ryzyko stosowania tolperyzonu przewyższa korzyści w „*leczeniu hipertonii i kurczów mięśni związanych z chorobami narządów ruchu*” oraz w leczeniu proponowanego wskazania zawężonego do „*krótkotrwałego leczenia kurczów mięśni u dorosłych pacjentów z ostrym niespecyficznym bólem okolicy lędźwiowo-krzyżowej*”.

W związku z tym Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka doustnego stosowania preparatów zawierających tolperyzon jest korzystny w normalnych warunkach użytkowania tylko w objawowym leczeniu spastyczności poudarowej u osób dorosłych, pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian w informacji o produkcie.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu /odwołania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Zważywszy, że:

- Komitet uznał, że ryzyko reakcji nadwrażliwości jest bardziej istotne niż wcześniej rozpoznane;
- zdaniem Komitetu dowody na poparcie istotnej klinicznie skuteczności tolperyzonu w obecnie zatwierdzonych wskazaniach są bardzo ograniczone i dlatego rozpoznane ryzyko przewyższa potencjalną korzyść dla pacjentów wynikającą ze stosowania leku w tych wskazaniach;
- Komitet uważa także, że istnieją dowody na poparcie istotnej klinicznie skuteczności tolperyzonu w objawowym leczeniu spastyczności poudarowej u osób dorosłych;
- Komitet uznał zatem, że stosunek korzyści do ryzyka doustnych preparatów zawierających tolperyzon w normalnych warunkach stosowania:
 - jest korzystny w objawowym leczeniu spastyczności poudarowej u osób dorosłych;
 - jest niekorzystny w leczeniu nadmiernego napięcia mięśni i skurczy mięśni w przebiegu chorób narządu ruchu;

- jest niekorzystny w rehabilitacji po operacjach chirurgicznych z zakresu ortopedii i traumatologii;
- jest niekorzystny w leczeniu zarostowej choroby naczyń oraz zespołów wywołanych uszkodzeniem unerwienia naczyń;
- jest niekorzystny w chorobie Little'a i innych encefalopatiach z towarzyszącą dystonią;
- Komitet uznał także, że wobec braku odpowiednich danych na poparcie skuteczności przy dawkowaniu zgodnie z zatwierdzonymi zaleceniami rozpoznane ryzyko wystąpienia nadwrażliwości przewyższa potencjalne korzyści ze stosowania postaci do stosowania parenteralnego preparatów zawierających tolperyzon;

Komiteta uznał, że stosunek korzyści do ryzyka preparatów doustnych zawierających tolperyzon jest korzystny w normalnych warunkach stosowania jedynie w objawowym leczeniu spastyczności poudarowej u osób dorosłych po uwzględnieniu uzgodnionych zmian w informacji o produkcie.

Komiteta uznał także, że stosunek korzyści do ryzyka postaci do stosowania parenteralnego preparatów zawierających tolperyzon jest niekorzystny i zalecił odwołanie odpowiednich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

W związku z tym, zgodnie z art. 32 ust. 4d dyrektywy 2001/83/WE, CHMP zalecił:

- zmianę warunków przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla preparatów produktów leczniczych do stosowania doustnego, które wymieniono w aneksie I i którym poświęcono odpowiednie części charakterystyki produktu leczniczego oraz ulotki dla pacjenta w aneksie III do niniejszej opinii;
- odwołanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla preparatów produktów leczniczych do stosowania parenteralnego wymienionych w aneksie I.

Warunki wpływające na przyznanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przedstawiono w aneksie IV.

Do niniejszej opinii dołączono rozbieżne stanowiska stron.