

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru

modificarea condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață (*forme farmaceutice cu administrare orală*)

și

pentru revocarea autorizațiilor de introducere pe piață (*forme farmaceutice cu administrare parenterală*)

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru produsele care conțin tolperison și denumirile asociate (vezi Anexa I)

Tolperison este un miorelaxant cu acțiune la nivel central, sintetizat pentru prima dată în 1956 și utilizat în practica clinică din anii 1960. Mecanismul de acțiune exact nu este pe deplin cunoscut. Tolperison are o afinitate crescută pentru țesutul nervos, atingând concentrațiile cele mai mari în trunchiul cerebral, măduva spinării și țesutul nervos periferic. Structura chimică a tolperisonului este similară cu cea a lidocainei și, în mod asemănător lidocainei, tolperisonul are efecte de stabilizare a membranei. Tolperisonul reduce influxul de sodiu prin membrana nervoasă izolată, într-un mod dependent de doză, amplitudinea și frecvența potențialelor de acțiune fiind astfel reduse. În plus, au fost demonstrate efecte inhibitorii asupra canalelor de Ca^{2+} voltaj-dependente ceea ce sugerează că tolperisonul, pe lângă efectul de stabilizare a membranei, ar putea reduce, de asemenea, eliberarea transmițătorilor. Tolperison își exercită acțiunea la trei niveluri:

- Nivel periferic – stabilizează membrana neuronală și, în consecință, suprimă amplitudinea și frecvența potențialelor de acțiune. Are capacitatea de a inhiba starea patologică a impulsului periferic indusă de durere care ar putea da naștere la diferite reflexe motrice sau vegetative ce ar conduce la un tonus muscular crescut.
- Nivel spinal central – tolperisonul reduce activitatea reflexă mono- și polisinpaptică crescută, într-un mod dependent de doză, până la valoarea fiziologică. Acest efect a fost clar demonstrat la mai multe modele animale.
- Nivel reticular central – un dezechilibru între controlul supraspinal facilitator și cel inhibitor poate conduce, de asemenea, la o activitate reflexă sporită și la un tonus muscular crescut. Tolperisonul reduce stimularea reticulo-spinală la nivelul trunchiului cerebral și s-a dovedit a fi eficient în atenuarea experimentală a rigidității gama de origine reticulată.

Produsele care conțin tolperison sunt aprobate în prezent în următoarele țări din Uniunea Europeană: Bulgaria, Cipru, Republica Cehă, Germania, Ungaria, Letonia, Lituania, Polonia, România și Republica Slovacă.

În cel puțin unul dintre statele membre au fost aprobate următoarele indicații (formularea specifică a indicației poate varia de la un produs la altul):

- Tratamentul hipertoniilor musculaturii scheletice acute sau cronice patologice crescute, apărută pe fondul tulburărilor neurologice organice.
- Tratamentul hipertonicității și al spasmelor musculare asociate cu afecțiuni locomotorii (de exemplu, spondiloză, spondilartroză, sindroame cervicale și lombare, artroza articulațiilor mari)
- Recuperarea după intervenții chirurgicale ortopedice și traumatologice
- Tratamentul bolilor vasculare obliterante, precum și al sindroamelor datorate unei inervații vasculare deficitare (de exemplu, acrocianoză, disbazie angioneurotică intermitentă)
- Boala Little (diplegie spastică infantilă) și alte encefalopatii însoțite de distonie

La 15 iulie 2011, Germania a declanșat o procedură de sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE. Germania a considerat că numeroasele rapoarte privind reacțiile de hipersensibilitate primite în faza de postautorizare dovedesc o problemă de siguranță care nu este echilibrată de dovezi limitate privind eficacitatea. În consecință, s-a solicitat CHMP să emită un aviz cu privire la faptul dacă autorizațiile de introducere pe piață pentru medicamentele care conțin tolperison și denumirile asociate ar trebui menținute, modificate, suspendate sau retrase.

Eficacitate clinică

Tratamentul hipertoniilor musculaturii scheletice patologic crescute, apărută pe fondul tulburărilor neurologice organice

Această indicație este sprijinită în principal de studiul Stamenova (2005), care prezintă o calitate acceptabilă. În acest studiu multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, eficacitatea tolperisonului a fost demonstrată în tratamentul simptomatic al pacienților cu spasticitate survenită în urma unui accident vascular cerebral.

Scala Ashworth utilizată în acest studiu este un instrument validat, general acceptat pentru evaluarea clinică a gradului de spasticitate. Ameliorarea medie a scorului Ashworth constatată în studiul Stamenova a fost de 32% în populația generală ITT (intenție de tratament) și de 42% în subgrupul de pacienți cărora li s-au administrat 300-450 mg/zi. Van Denburg et al. (2008) au constatat o modificare a scalei Ashworth de 33% care s-a corelat cu modificarea de un punct a scorului evaluării medicale globale la pacienții cu spasticitate post-accident vascular cerebral, ceea ce indică relevanță clinică. Îmbunătățirea pe scala Ashworth a fost însoțită de o diferență, semnificativă din punct de vedere statistic, în evaluarea globală a eficacității de către investigator în favoarea tolperisonului. Alți parametri secundari funcționali [și anume Indexul Barthel modificat (care evaluează activitățile zilnice), capacitatea de a realiza activități de rutină și rezistența la mersul pe jos] au fost în mod constant în favoarea tolperisonului față de placebo. Distanța medie maximă parcursă pe jos în două minute la vizita finală a fost de aproximativ 70 de metri, în cazul grupului cărora i s-a administrat tolperison și de 40 de metri, în cazul grupului cărora i s-a administrat placebo.

În studiul Stamenova, pacienților li s-a putut stabili treptat o doză de până la 900 mg pe zi, astfel, numai un subgrup (35%) de pacienți cărora li s-a administrat tolperison a fost tratat cu doza din intervalul aprobat în prezent în RCP (150-450 mg). Totuși, rezultatele privind eficacitatea la subgrupul tratat cu o doză zilnică de tolperison de până la 450 mg/zi au fost în concordanță cu rezultatele obținute la întreaga populație ITT. În concluzie, studiul Stamenova poate fi considerat drept un studiu pozitiv, ale cărui rezultate dovedesc un efect relevant din punct de vedere clinic al tolperisonului în tratamentul pacienților cu spasticitate post-accident vascular cerebral.

În schimb, studiul Avigen AV650-018 (2007), oprit prematur, nu a reușit să demonstreze niciun efect la populația cu scleroză multiplă. Rezultatele analizei intermediare au indicat faptul că acesta nu a reușit să obțină o semnificație din punct de vedere statistic în cazul niciunui dintre obiectivele finale de eficacitate evaluate.

Studiul Feher (1985) a utilizat scala Rivermead, care a demonstrat o înaltă validitate și fiabilitate în evaluarea funcției motorii la pacienții cu accident vascular cerebral. Deși rezultatele sunt dificil de interpretat, din cauza lipsei grupului de control placebo pentru verificarea integrității testului, acest studiu dublu-orb, randomizat, controlat activ furnizează dovada eficacității tolperisonului din punct de vedere al îmbunătățirii mobilității la pacienții cu spasticitate provocată de tulburări neurologice.

În studiul Melka (1997), reducerea tonusului muscular (astfel cum a fost măsurat pe scala Ashworth) a fost însoțită de o îmbunătățire constantă a parametrilor funcționali, dovedind relevanța clinică. Totuși, acest studiu a inclus numai pacienți cu spasticitate cauzată de neurolatirism. Neurolatirismul afectează predominant adulții tineri, bărbați, pe timp de foamete și, în general, nu apare în țările europene; drept urmare, generalizarea rezultatelor studiului la indicația existentă este discutabilă. Se poate considera că studiul Melka furnizează dovezi numai în ce privește eficacitatea tratamentului spasticității provocate de boli neurologice.

Privite împreună, seturile de date existente dovedesc un efect modest al tolperisonului în tratamentul spasticității provocate de afecțiuni neurologice. Este important de reținut faptul că dovada eficacității se bazează, în principal, pe rezultatele studiului Stamenova, care a inclus numai pacienți cu spasticitate post-accident vascular cerebral.

Tratamentul hipertonicității musculare și al spasmelor musculare asociate cu afecțiuni locomotorii

În unicul studiu cu privire la această indicație, care a prezentat superioritatea tolperisonului față de placebo (Pratzel 1995) în rezultatul principal, aceasta s-a obținut prin utilizarea unui nou parametru în formula de calcul, care nu fusese prestabilit, ci, de fapt, a fost introdus în cadrul analizei post-hoc a eficacității. Validarea noilor parametri trebuie realizată în prealabil dacă urmează ca dovada eficacității să fie obținută printr-un studiu. Suplimentar, îmbunătățirea PPT (pragul de durere la presiune) nu a fost însoțită de o îmbunătățire corespunzătoare în mobilitatea pacienților. În consecință, nu este plauzibil modul în care reducerea unui PPT declanșat ar fi putut fi tradusă într-un efect relevant din punct de vedere clinic la pacienții cu spasm muscular reflex dureros.

Studiul Struck, din 2002, nu a reușit să demonstreze o îmbunătățire semnificativă a obiectivului final primar, iar cei doi parametri secundari pentru care s-a putut observa o îmbunătățire importantă din punct de vedere statistic sunt subiectivi și nu sunt considerați semnificativi din punct de vedere clinic, dat fiind că aceștia nu au fost însoțiți de ameliorări corespunzătoare ale parametrilor clinici relevanți, cum ar fi intensitatea durerii, durerea la mișcare și motilitatea. Nici studiul Struck, din 2004, nu a reușit să demonstreze o îmbunătățire semnificativă a obiectivului final primar. În plus, toți pacienții au început prin a li se administra doze apropiate de doza aprobată. În sfârșit, nici studiul Hodinka, din 2001, nu a reușit să demonstreze o diferență relevantă în obiectivul final primar, iar singura diferență tranzitorie semnificativă a fost observată pe scala de dizabilitate Roland-Morris, în ziua a șaptea, dispărând complet în ziua a paisprezecea.

Prin urmare, se poate concluziona că dintre cele patru studii principale referitoare la această indicație, care au fost disponibile după acordarea inițială a autorizației de introducere pe piață, unul prezenta deficiențe importante, iar celelalte trei nu au reușit să demonstreze un efect asupra rezultatelor privind eficacitatea.

Recuperarea după intervenții chirurgicale ortopedice și traumatologice

Datele disponibile cu privire la această indicație provin din două studii observaționale (1986 și 1989), cu un total de 166 pacienți, în cursul cărora au fost administrate câte 450 mg tolperison zilnic timp de câteva săptămâni. În ambele studii tolperisonul a fost administrat unei populații foarte eterogene ca parte a unui program de recuperare, astfel încât nu este posibilă izolarea efectului tolperisonului de efectul altor intervenții și, în consecință, aceste date nu dovedesc eficacitatea în cazul acestei indicații specifice.

Tratamentul bolilor vasculare obliterante, precum și al sindroamelor datorate unei inervații vasculare deficitare

Există informații foarte reduse cu privire la eficacitatea tolperisonului în această indicație. Nu există niciun studiu conform cu BPC, există un studiu controlat activ și câteva studii observaționale. Studiul controlat activ a fost de tip deschis, a utilizat pentoxifilina drept comparator activ și a implicat 70 de pacienți.

Boala Little și alte encefalopatii însoțite de distonie

Există informații foarte reduse cu privire la eficacitatea tolperisonului în această indicație. Singurele studii existente sunt de natură observațională, au fost realizate pe o populație eterogenă și conțin informații extrem de limitate.

Forma farmaceutică cu administrare parenterală

Există câteva studii în care a fost utilizată o formă farmaceutică cu administrare parenterală. Acestea sunt în majoritate studii observaționale, iar documentația disponibilă este extrem de limitată. Singurele studii dublu-orb, controlate cu placebo identificate în care a fost utilizat tolperisonul cu administrare parenterală și care au standarde metodologice acceptabile au fost realizate pentru indicații în care eficacitatea nu a fost demonstrată, nu au fost niciodată aprobate pentru produs sau au inclus doar un număr foarte mic de pacienți pentru indicația care prezintă interes. Nu au fost prezentate date în sprijinul recomandărilor de dozaj.

Siguranță clinică

Deși nu a fost raportat niciun caz de hipersensibilitate care să ducă la deces, s-a considerat că aproximativ 10% din totalul cazurilor raportate cu tolperison au pus în pericol viața. Reacțiile de hipersensibilitate reprezintă mai mult de jumătate din raportările spontane din bazele de date ale inițiatorilor, urmate de evenimente adverse (EA) aparținând tulburărilor gastrointestinale, tulburărilor generale și la nivelul locului de administrare și a tulburărilor sistemului nervos din Clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Analiza raportărilor spontane sugerează faptul că reacțiile de hipersensibilitate sunt mult mai frecvente la femei, la pacienții cu boală alergică anterioară sau curentă sau la cei care utilizează concomitent AINS sau alte analgezice. S-a evaluat ca fiind posibilă o relație cauzală cu tratamentul cu tolperison în cel puțin 90% din totalul reacțiilor de hipersensibilitate.

Există o discrepanță între modelele raportărilor spontane și cele ale raportărilor aferente studiilor. În timp ce în studiile prezentate s-a constatat doar un număr mic de raportări ale reacțiilor de hipersensibilitate, acestea reprezintă mai mult de jumătate din totalul raportărilor spontane. Hipersensibilitatea poate reprezenta un eveniment important și au fost raportate cazuri de reacții anafilactice/șoc anafilactic. Informațiile referitoare la produs aprobate în prezent nu par să reflecte în mod adecvat riscul sau să îl comunice pacienților pentru a permite identificarea timpurie a semnelor de hipersensibilitate. S-a reținut, de asemenea, că ratele de raportare din Germania par a fi semnificativ mai mari decât cele calculate prin intermediul bazei de date a deținătorului autorizației de introducere pe piață.

Mecanismul hipersensibilității la tolperison nu este cunoscut. Ipotezele includ faptul că metaboliții tolperisonului, ca formațiuni haptenice, activează sistemul imunitar al pacientului prin modificarea covalentă a proteinelor sau datorită similarității structurale cu lidocaina utilizată ca anestezic local.

Din cauza lipsei datelor corespunzătoare, nu poate fi trasă nicio concluzie fermă cu privire la influența asupra funcției renale sau hepatice, deși datele existente nu ridică motive de îngrijorare.

S-a reținut faptul că informațiile din Rezumatul caracteristicilor produsului referitoare la interacțiuni, efecte asupra capacității de conduce vehicule și de a folosi utilaje și efectul alimentației asupra parametrilor farmacocinetici nu reflectă ultimele informații disponibile. S-a reținut, de asemenea, că nu toate produsele menționau, în informațiile referitoare la produs, evenimentele adverse confuzie și hiperhidroză și că aceste informații trebuie armonizate.

Este bine cunoscut faptul că profilul de siguranță al unui produs poate varia în funcție de forma farmaceutică. Totuși, întrucât hipersensibilitatea este mai curând o caracteristică a substanței active decât a formei farmaceutice, îngrijorările identificate în formele farmaceutice cu administrare orală sunt relevante și pentru formele farmaceutice cu administrare parenterală. S-a solicitat societății care deține aceste autorizații de introducere pe piață să prezinte orice date existente în sprijinul siguranței și recomandările de dozaj pentru aceste medicamente, dar nu a fost prezentată nicio informație relevantă pentru evaluare, deoarece deținătorul autorizației de introducere pe piață a concluzionat că datele sunt insuficiente pentru a stabili dacă beneficiile depășesc riscurile și a propus ca autorizațiile de introducere pe piață pentru formele farmaceutice cu administrare parenterală să fie revocate.

Concluzie generală

CHMP a analizat toate datele disponibile referitoare la siguranța și eficacitatea tolperisonului.

Deși nu a fost raportat niciun caz de hipersensibilitate care să ducă la deces, s-a considerat că aproximativ 10% din totalul cazurilor raportate au pus în pericol viața. Reacțiile de hipersensibilitate reprezintă mai mult de jumătate din raportările spontane din bazele de date ale inițiatorilor, urmate de evenimente adverse (EA) aparținând tulburărilor gastro-intestinale, tulburărilor generale și la nivelul locului de administrare și a tulburărilor sistemului nervos din Clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Analiza raportărilor spontane sugerează faptul că reacțiile de hipersensibilitate sunt mult mai frecvente la femei, la pacienții cu boală alergică anterioară sau curentă sau la cei care utilizează concomitent AINS sau alte analgezice. S-a evaluat ca fiind posibilă o relație cauzală cu tratamentul cu tolperison în cel puțin 90% din totalul reacțiilor de hipersensibilitate.

Există o discrepanță între modelele raportărilor spontane și raportările aferente studiilor. În timp ce în studiile prezentate s-a constatat doar un număr mic de raportări ale reacțiilor de hipersensibilitate, acestea reprezintă mai mult de jumătate din totalul raportărilor spontane. Hipersensibilitatea poate reprezenta un eveniment important și au fost raportate cazuri de reacții anafilactice/șoc anafilactic. Informațiile referitoare la produs aprobate în prezent nu par să reflecte în mod adecvat riscul sau să îl comunice pacienților pentru a permite identificarea timpurie a semnelor de hipersensibilitate. S-a reținut, de asemenea, că ratele de raportare din Germania par a fi semnificativ mai mari decât cele calculate prin intermediul bazei de date a deținătorului autorizației de introducere pe piață.

Din cauza lipsei datelor corespunzătoare, nu poate fi trasă nicio concluzie fermă cu privire la influența asupra funcției renale sau hepatice, chiar dacă datele existente nu ridică motive de îngrijorare.

Mecanismul hipersensibilității la tolperison nu este cunoscut. Ipotezele includ similaritatea structurală cu lidocaina utilizată ca anestezic local, astfel că riscul de reacții încrucișate trebuie să fie descris complet în informațiile referitoare la produs. Informațiile referitoare la produs trebuie, de asemenea, actualizate astfel încât toate produsele să conțină informații complete și actualizate referitoare la interacțiuni, efectele asupra capacității de conducere vehicule și de a folosi utilaje, efectul alimentației asupra biodisponibilității, influența asupra funcției renale sau a celei hepatice și reacțiile adverse.

Din punct de vedere al eficacității, seturile de date existente demonstrează un efect modest al tolperisonului în tratamentul spasticității provocate de tulburările neurologice, dar este important să se rețină faptul că dovada se bazează, în principal, pe rezultatele studiului Stamenova - care a inclus numai pacienți cu spasticitate post-accident vascular cerebral.

Există, de asemenea, studii relevante în indicația locomotorie, majoritatea acestora nereușind să demonstreze eficacitatea produsului. Singurul studiu în această indicație cu un rezultat pozitiv prezintă deficiențe metodologice semnificative care nu permit tragerea niciunei concluzii referitoare la eficacitatea produsului.

Pentru indicațiile rămase (recuperarea după intervenții chirurgicale ortopedice și traumatologice, tratamentul bolilor vasculare obliterante, precum și al sindroamelor datorate unei inervații vasculare deficitare, precum și boala Little și alte encefalopatii însoțite de distonie) există dovezi extrem de reduse privind eficacitatea, bazate în principal pe studii mici, cu concepție inadecvată și care includ o populație eterogenă. În consecință, s-a considerat că eficacitatea în aceste indicații nu a fost demonstrată. În acest sens, CHMP a luat notă de faptul că deținătorul autorizației de introducere pe piață a produselor pentru care aceste indicații sunt aprobate a concluzionat că dovezile privind eficacitatea sunt insuficiente pentru a echilibra riscurile asociate produsului și a propus ca indicațiile să fie șterse.

Pe baza tuturor datelor puse la dispoziție referitoare la siguranța și eficacitatea tolperisonului, CHMP a considerat că riscul de hipersensibilitate este mult mai semnificativ decât se determinase anterior și, drept consecință, beneficiile clinice demonstrate depășesc riscurile numai pentru indicația limitată *tratament simptomatic al spasticității post-accident vascular cerebral la adulți*.

Este bine cunoscut faptul că profilul de siguranță al unui produs poate varia în funcție de forma farmaceutică. Totuși, întrucât hipersensibilitatea este mai curând o caracteristică a substanței active decât a formei farmaceutice, îngrijorările identificate în formele farmaceutice cu administrare orală sunt relevante și pentru formele farmaceutice cu administrare parenterală. S-a solicitat societății care deține aceste autorizații de introducere pe piață să prezinte orice date existente în sprijinul siguranței și recomandările de dozaj pentru acestor medicamente, dar nu a fost prezentată nicio informație relevantă pentru evaluare, deoarece deținătorul autorizației de introducere pe piață a concluzionat că datele sunt insuficiente pentru a stabili dacă beneficiile depășesc riscurile și a propus ca autorizațiile de introducere pe piață pentru formele farmaceutice cu administrare parenterală să fie revocate.

CHMP a aprobat o comunicare, și anume „o comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății (DHCP)”, pentru a transmite rezultatul acestei analize.

Raportul beneficiu-risc

Comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc al formelor farmaceutice cu administrare orală care conțin tolperison este pozitiv în condiții normale de utilizare numai în tratamentul simptomatic al spasticității post-accident vascular cerebral la adulți, ținând cont de modificările convenite pentru informațiile referitoare la produs.

Comitetul a concluzionat, de asemenea, că raportul beneficiu-risc al formelor farmaceutice cu administrare parenterală care conțin tolperison nu este pozitiv și recomandă revocarea autorizațiilor de introducere pe piață corespunzătoare.

Procedura de reexaminare

După adoptarea avizului și recomandărilor CHMP în cursul reuniunii CHMP din iunie 2012, au fost primite cereri de reexaminare din partea Gedeon Richter PLC și PP Nature Balance Lizenz GmbH întrucât aceste societăți au considerat că există date adecvate care susțin eficacitatea tolperisonului în indicația „*tratamentul hipertonicității musculare și al spasmelor musculare asociate cu afecțiuni locomotorii*”. De asemenea, deținătorii autorizațiilor de introducere pe piață nu au fost de acord cu evaluarea CHMP privind profilul de siguranță al tolperisonului. Gedeon Richter PLC a propus limitarea indicației „*tratament de scurtă durată al spasmelor musculare la pacienții adulți cu dureri lombare moderate nespecifice acute*” la o durată maximă a tratamentului de 7 zile.

Prin urmare, CHMP a efectuat o nouă evaluare a datelor disponibile privind eficacitatea pentru indicația respectivă. CHMP a reevaluat, în special, 4 analize comasate (Alken-2005, Farkas-2011, Varga-2011a și Varga-2011b) ale studiilor clinice randomizate (Pratzel 1995, Struck 2002 și Struck 2004) și a solicitat Grupului de lucru pentru biostatistică (Biostatistics Working Party - BSWP) să își prezinte avizul cu privire la datele analizelor comasate. Reținând evaluarea BSWP, CHMP a concluzionat că există motive de îngrijorare serioase cu privire la caracterul adecvat al metodologiei statistice utilizate pentru analizele comasate, în special din cauză că acestea s-au bazat pe modele cu efecte fixe deși exista o eterogenitate evidentă, dar mai ales din cauză că motivele principale de refuz al dovezilor sunt asociate cu lipsa de conformitate cu criteriile cheie detaliate în documentul *CHMP aspecte de importanță majoră* (CPMP/EWP/2330/99). Drept rezultat, CHMP a considerat că despre niciuna din analizele comasate nu se poate considera că susține demonstrarea eficacității tolperisonului în indicația „*tratamentul hipertonicității musculare și al spasmelor musculare asociate cu afecțiuni locomotorii*” și nici în indicația limitată propusă.

CHMP a consultat, de asemenea, grupul științific consultativ pentru neurologie (Neurology Scientific Advisory Group) (SAG). SAG a declarat că nu consideră că rezultatele celor 4 analize comasate susțin eficacitatea tolperisonului. Pe ansamblu, SAG a considerat că analizele nu au fost efectuate în mod corespunzător și că datele furnizate nu au permis o evaluare a modului în care s-a ținut cont de diferențele populației și caracteristici de tratament pentru analize. De asemenea, SAG a considerat că nu se poate trage nicio concluzie cu privire la eficacitatea tolperisonului și că nu a fost posibilă

identificarea niciunui subgrup specific de pacienți care ar putea să aibă beneficii din tratamentul cu tolperison comparativ cu alte tratamente.

De asemenea, CHMP a examinat o metaanaliză efectuată recent, prezentată în cursul explicației verbale din octombrie 2012, însă a ridicat motive de îngrijorare cu privire la analiză și la calitatea studiilor individuale incluse și, prin urmare, a concluzionat că această metaanaliză nu a furnizat niciun element suplimentar de susținere a eficacității tolperisonului. În plus, CHMP a luat notă de propunerea deținătorului autorizației de introducere pe piață de efectuare a unui studiu clinic în vederea colectării unor dovezi suplimentare cu privire la eficacitatea tolperisonului în indicația limitată propusă de durere lombară moderată, ca angajament ulterior sesizării, precum și de proiectul de studiu sinoptic asociat. Totuși, comitetul a considerat că studiul propus nu este adecvat pentru a furniza dovezi convingătoare cu privire la potențiala eficacitate a tolperisonului în indicația propusă, în special din cauza duratei scurte propuse pentru tratament.

Referitor la siguranța tolperisonului, CHMP a analizat datele disponibile referitoare la siguranță și și-a menținut concluziile anterioare, respectiv că există un risc de reacții de hipersensibilitate asociate cu tolperisonul, cu date care arată că s-a considerat că 10% din cazurile de hipersensibilitate raportate au pus viața în pericol. S-a estimat că o relație cauzală cu tolperisonul a fost cel puțin posibilă în 90% din totalul reacțiilor de hipersensibilitate.

Pe baza tuturor datelor disponibile privind siguranța și eficacitatea tolperisonului și având în vedere avizele BSWP și SAG, CHMP a confirmat concluzia inițială privind faptul că riscul de hipersensibilitate este mai semnificativ decât fusese determinat anterior la momentul autorizației inițiale de introducere pe piață și, drept consecință, beneficiile tolperisonului sunt depășite de riscurile aferente indicației *„tratamentul hipertonicității musculare și al spasmelor musculare asociate cu afecțiuni locomotorii”*, precum și ale celor din indicația limitată propusă *„tratament de scurtă durată al spasmelor musculare la pacienții adulți cu dureri lombare moderate nespecifice acute”*.

Prin urmare, comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru formele farmaceutice cu administrare orală care conțin tolperison este pozitiv, în condiții de utilizare normală, numai în tratamentul simptomatic al spasticității post-accident vascular cerebral la adulți, sub rezerva modificărilor informațiilor referitoare la produs convenite.

Motive pentru modificarea/revocarea condițiilor autorizăției de introducere pe piață

Întrucât

- Comitetul a considerat că riscul de reacții de hipersensibilitate este mult mai semnificativ decât se stabilise anterior.
- Comitetul consideră că dovada pentru eficacitatea semnificativă din punct de vedere clinic a tolperisonului în indicațiile aprobate în prezent este extrem de limitată și, prin urmare, potențialul beneficiu pentru pacienți în aceste indicații este depășit de riscul identificat.
- Comitetul consideră, de asemenea, că există dovezi de eficacitate semnificativă din punct de vedere clinic ale tolperisonului în tratamentul simptomatic al spasticității post-accident vascular cerebral la adulți.
- Comitetul consideră, în consecință, că în condiții normale de utilizare raportul beneficiu-risc al formelor farmaceutice cu administrare orală care conțin tolperison:
 - este pozitiv pentru tratamentul simptomatic al spasticității post-accident vascular cerebral la adulți.
 - nu este pozitiv pentru tratamentul hipertonicității musculare și al spasmelor musculare asociate cu afecțiuni locomotorii.
 - nu este pozitiv pentru recuperarea după intervenții chirurgicale ortopedice și traumatologice.
 - nu este pozitiv pentru tratamentul bolilor vasculare obliterante și nici al sindroamelor datorate unei inervații vasculare deficitare.
 - nu este pozitiv pentru boala Little și alte encefalopatii însoțite de distonie.
- Comitetul a concluzionat, de asemenea, că în absența unor date relevante care să sprijine eficacitatea în recomandările de dozaj aprobate, beneficiul potențial al formelor farmaceutice cu administrare parenterală care conțin tolperison este depășit de riscul de hipersensibilitate identificat.

În consecință, comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc al formelor farmaceutice cu administrare orală care conțin tolperison este pozitiv în condiții normale de utilizare numai în tratamentul simptomatic al spasticității post-accident vascular cerebral la adulți, ținând cont de modificările convenite pentru informațiile referitoare la produs.

Comitetul a concluzionat, de asemenea, că raportul beneficiu-risc al formelor farmaceutice cu administrare parenterală care conțin tolperison nu este pozitiv și recomandă revocarea autorizațiilor de introducere pe piață corespunzătoare.

Prin urmare, în conformitate cu articolul 32 alineatul 4 litera (d) din Directiva 2001/83/CE, CHMP a recomandat:

- modificarea condițiilor autorizăției de introducere pe piață pentru formele farmaceutice cu administrare orală ale medicamentelor menționate în Anexa I pentru care secțiunile relevante ale rezumatului caracteristicilor produsului și prospectului sunt stabilite în Anexa III la aviz.
- revocarea autorizăției de introducere pe piață pentru formele farmaceutice cu administrare parenterală pentru medicamentele menționate în Anexa I.

Condițiile care afectează autorizațiile de introducere pe piață sunt stabilite în Anexa IV.

Pozițiile divergente sunt anexate la prezentul aviz.