

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie

Zmeny podmienok v povoleniach na uvedenie na trh (*perorálne formy*)

a

Zrušenia povolení na uvedenie na trh (*parenterálne formy*)

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov obsahujúcich tolperizón (pozri prílohu I)

Tolperizón je centrálne pôsobiace myorelaxans, ktoré sa prvýkrát syntetizovalo v roku 1956 a v klinickej praxi sa používa od 60. rokov 20. storočia. Presný mechanizmus účinku nie je úplne známy. Má vysokú afinitu k nervovému tkanivu. Najvyššiu koncentráciu dosahuje v mozgovom kmeni, mieche a periférnom nervovom tkanive. Chemická štruktúra tolperizónu je podobná lidokáinu a podobne ako lidokaín aj tolperizón má stabilizačné účinky na membrány. Tolperizón znižuje prienik sodíka cez izolovanú nervovú membránu spôsobom závislým od dávky, čím znižuje amplitúdu a frekvenciu akčných potenciálov. Okrem toho sa preukázali inhibičné účinky na kanály Ca^{2+} závislé od napätia, čo nasvedčuje tomu, že tolperizón môže okrem stabilizačných účinkov na membrány znižovať aj uvoľňovanie transmitterov. Tolperizón pôsobí na 3 úrovniach:

- Periférna úroveň – stabilizuje membránu neurónov a následne znižuje amplitúdu a frekvenciu akčných potenciálov. Dokáže inhibovať patologický stav periférnych impulzov spôsobený bolesťou, ktorý by mohol spustiť rôzne motorické alebo vegetatívne reflexy vedúce k zvýšenému svalovému tonusu.
- Centrálna spinálna úroveň – tolperizón spôsobom závislým od dávky znižuje zvýšenú monosynaptickú a polysynaptickú reflexnú aktivitu na fyziologickú úroveň. Tento účinok je dobre preukázaný na viacerých zvieracích modeloch.
- Centrálna retikulárna úroveň – k zvýšenej reflexnej aktivite a vyššiemu svalovému tonusu môže viesť i nerovnováha medzi supraspinálnou aktivačnou a inhibičnou kontrolou. Tolperizón znižuje retikulárno-spinálnu aktiváciu v mozgovom kmeni a preukázalo sa, že účinne zmierňuje experimentálny gama rigor retikulárneho pôvodu.

Lieky obsahujúce tolperizón sú v súčasnosti schválené v nasledujúcich krajinách EÚ: Bulharsko, Cyprus, Česká republika, Nemecko, Maďarsko, Lotyšsko, Litva, Poľsko, Rumunsko a Slovenská republika.

Nasledujúce indikácie boli schválené aspoň v jednom členskom štáte (konkrétne znenie indikácie sa môže medzi liekmi líšiť):

- akútna alebo chronická liečba patologicky zvýšeného tonusu kostrových svalov pri organických neurologických poruchách,
- liečba zvýšeného svalového tonusu a svalových kŕčov spojených s pohybovými ochoreniami (napr. spondylóza, spondylartróza, syndrómy krčnej a bedrovej chrbtice, artróza veľkých kĺbov),
- rehabilitácia po ortopedickej a traumatologickej operácii,
- liečba obliterujúcich cievnych ochorení, ako aj syndrómov vyvolaných postihnutím cievnej inervácie (napr. akrocyanóza, intermitentná angioneurotická dysbázia),
- Littlova choroba (detská spastická diplégia) a iné encefalopatie sprevádzané dystóniou.

Dňa 15. júla 2011 Nemecko iniciovalo postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES. Nemecko usúdilo, že mnohé správy o reakciách z precitlivenosti prijaté vo fáze po udelení povolenia na uvedenie na trh nasvedčujú bezpečnostnému riziku, ktoré nevyvažujú obmedzené dôkazy o účinnosti. Výbor CHMP bol preto požiadaný o vyjadrenie stanoviska v súvislosti s tým, či sa majú povolenia na uvedenie liekov obsahujúcich tolperizón a súvisiace názvy na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť, alebo zrušiť.

Klinická účinnosť

Liečba patologicky zvýšeného tonusu kostrových svalov pri organických neurologických poruchách

Túto indikáciu podporuje najmä štúdia Stamenovovej (2005), ktorá je prijateľnej kvality. V tejto randomizovanej dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej multicentrickej štúdiu sa preukázala účinnosť tolperizónu pri symptomatickej liečbe pacientov so spasticitou po mozgovej príhode.

Ashworthova stupnica použitá v tejto štúdiu je overený nástroj, ktorý sa vo všeobecnosti akceptuje pri klinickom hodnotení úrovne spasticity. Priemerné zlepšenie Ashworthovho skóre zistené v štúdiu Stamenovovej bolo 32 % v celkovej skupine ITT (zamýšľaná liečba) a 42 % v podskupine pacientov dostávajúcich 300 – 450 mg/deň. Van Denburg a kol. (2008) zistili zmenu Ashworthovej stupnice o 33 %, ktorá koreluje so zmenou skóre celkového hodnotenia lekárom o 1 bod u pacientov so spasticitou po mozgovej príhode, čo nasvedčuje jej klinickému významu. Zlepšenie Ashworthovej stupnice bolo sprevádzané štatisticky významným rozdielom v celkovom hodnotení účinnosti výskumným pracovníkom v prospech tolperizónu. Ďalšie funkčné sekundárne parametre (t. j. upravený Barthelov index (hodnotenie činností každodenného života), schopnosť vykonávať bežné činnosti a výdrž pri chôdzi) boli konzistentne lepšie pri tolperizóne ako pri placebe. Priemerná maximálna prejdená vzdialenosť za 2 minúty počas záverečnej návštevy bola približne 70 metrov u pacientov s tolperizónom a 40 metrov v skupine s placebom.

V štúdiu Stamenovovej mohla byť u pacientov titrácia až 900 mg na deň, takže len určitá podskupina (35 %) pacientov dostávajúcich tolperizón bola liečená v rámci rozsahu dávky, ktorá je v súčasnosti schválená v SPC (150 – 450 mg). Výsledky účinnosti v podskupine liečenej dennou dávkou tolperizónu do 450 mg/deň však boli konzistentné s výsledkami celej skupiny ITT. Štúdiu Stamenovovej teda možno považovať za kladnú štúdiu, ktorej výsledky nasvedčujú klinicky významnému účinku tolperizónu pri liečbe pacientov so spasticitou po mozgovej príhode.

V predčasne ukončenej štúdiu Avigena AV650-018 (2007) sa, naopak, nepreukázal žiadny účinok v skupine pacientov so sklerózou multiplex. Predbežná analýza nepreukázala dosiahnutie štatisticky významného výsledku v žiadnom z hodnotených koncových bodov účinnosti.

V štúdiu Fehera (1985) sa použila Rivermeadova stupnica, ktorá je známa vysokou platnosťou a spoľahlivosťou pri hodnotení motorickej funkcie u pacientov po mozgovej príhode. Hoci výsledky sa ťažko interpretujú pre neprítomnosť placebom kontrolovanej skupiny na overenie integrity testu, táto randomizovaná dvojito zaslepená aktívne kontrolovaná štúdia poskytuje podporné dôkazy o účinnosti tolperizónu z hľadiska zlepšenia pohyblivosti pacientov so spasticitou spôsobenou neurologickými ochoreniami.

V štúdiu Melku (1997) bolo zníženie svalového tonusu (merané pomocou Ashworthovej stupnice) sprevádzané konzistentným zlepšením funkčných parametrov, čo poukazuje na jeho klinický význam. Štúdia však zahŕňala len pacientov so spasticitou spôsobenou neurolatyriizmom. Neurolatyriizmus postihuje prevažne mladých dospelých mužov v čase hladovania a vo všeobecnosti sa nevyskytuje v európskych krajinách, preto je zovšeobecňovanie výsledkov štúdie na existujúcu indikáciu pochybné. Štúdiu Melku možno považovať len za podporný dôkaz účinnosti liečby spasticity spôsobenej neurologickými ochoreniami.

Z celkového pohľadu dostupné údaje nasvedčujú miernemu účinku tolperizónu pri liečbe spasticity spôsobenej neurologickými ochoreniami. Je dôležité konštatovať, že dôkazy o účinnosti sú založené najmä na výsledkoch štúdie Stamenovovej, ktorá zahŕňala len pacientov so spasticitou po mozgovej príhode.

Liečba zvýšeného svalového tonusu a svalových kŕčov spojených s pohybovými ochoreniami

V jedinej štúdiu týkajúcej sa tejto indikácie, ktorá preukázala superioritu tolperizónu nad placebom v primárnom výsledku (Pratzel 1995), sa tento výsledok dosiahol použitím nového parametra

vo vzorci na výpočet, ktorý nebol stanovený vopred, ale bol vložený až počas analýzy účinnosti *post hoc*. Na to, aby bolo možné zo štúdie vyvodiť dôkaz o účinnosti, je nutné najprv vykonať validáciu nových parametrov. Zlepšenie PPT navyše nebolo sprevádzané príslušným zlepšením pohyblivosti pacientov. Nie je preto pravdepodobné, že by zníženie indukovaného PPT mohlo znamenať klinicky významný účinok u pacientov s bolestivými reflexnými svalovými kŕčmi.

Štúdia Strucka z roku 2002 nepreukázala významné zlepšenie v primárnom koncovom bode. Zlepšenie dvoch sekundárnych parametrov, ktoré bolo štatisticky významné, možno považovať za subjektívne a klinicky nevýznamné vzhľadom na to, že nebolo sprevádzané zodpovedajúcim zlepšením klinicky významných parametrov, ako sú intenzita bolesti, bolesť pri pohybe a motilita. Ani štúdia Strucka z roku 2004 nepreukázala významné zlepšenie v primárnom koncovom bode. Všetci pacienti navyše od začiatku dostávali dávky nad úrovňou schválenej dávky. Napokon ani štúdia Hodinku z roku 2001 nepreukázala podstatný rozdiel v primárnom koncovom bode a jediný pozorovaný dočasný významný rozdiel bol v Rolandovej-Morrisovej stupnici postihnutia v 7. deň, ktorý sa však v 14. deň vytratil.

Na záver teda možno konštatovať, že spomedzi štyroch hlavných štúdií týkajúcich sa tejto indikácie, ktoré boli sprístupnené po udelení pôvodného povolenia na uvedenie na trh, jedna obsahuje zásadné nedostatky a zvyšné 3 nepotvrdili vplyv na účinnosť.

Rehabilitácia po ortopedickej a traumatologickej operácii

Dostupné údaje týkajúce sa tejto indikácie pochádzajú z pozorovacích štúdií (1986 a 1989) s celkovým počtom 166 pacientov, v ktorých sa každý deň počas niekoľkých týždňov podávala dávka 450 mg tolperizónu. V oboch štúdiách sa tolperizón podával veľmi heterogénnej skupine v rámci rehabilitačného programu, takže nie je možné izolovať účinok tolperizónu od účinku iných zásahov. Tieto údaje preto nepodporujú dôkazy o účinnosti v tejto konkrétnej indikácii.

Liečba obliteračných cievnych ochorení, ako aj syndrémov vyvolaných poškodením cievnej inervácie

O účinnosti tolperizónu v tejto indikácii existujú len veľmi obmedzené informácie. Neexistujú žiadne štúdie v súlade so správnou klinickou praxou. Uskutočnilo sa 1 aktívne kontrolované skúšanie a niekoľko pozorovacích štúdií. Aktívne kontrolovaná štúdia bola otvorená, ako kontrolná látka sa použil pentoxifylín a zahŕňala celkovo 70 pacientov.

Littlova choroba a iné encefalopatie sprevádzané dystóniou

O účinnosti tolperizónu v tejto indikácii jestvujú len veľmi obmedzené informácie. Jestvujú len štúdie pozorovacieho charakteru, ktoré sa uskutočnili v heterogénnej skupine a ktoré obsahujú mimoriadne obmedzené informácie.

Parenterálna forma

Uskutočnilo sa niekoľko štúdií s parenterálnou formou. Sú prevažne pozorovacie a dostupná je mimoriadne obmedzená dokumentácia. Jediné dvojito zaslepené placebom kontrolované štúdie, v ktorých sa použil parenterálny tolperizón a ktoré sa uskutočnili v súlade s prijateľnými metodologickými normami, sa uskutočnili pre indikácie, v ktorých nebola potvrdená účinnosť, ktoré pre liek nikdy neboli schválené alebo ktoré zahŕňali len veľmi malý počet pacientov s príslušnou indikáciou. Neboli predložené žiadne údaje na podporu odporúčaného dávkovania.

Klinická bezpečnosť

Hoci nebol hlásený žiadny smrteľný prípad precitlivenosti, približne 10 % všetkých prípadov hlásených v súvislosti s tolperizónom sa považovalo za život ohrozujúce. Reakcie z precitlivenosti predstavujú viac než polovicu spontánnych správ v databáze pôvodcov správ. Nasledujú nežiaduce udalosti z triedy orgánových systémov - poruchy gastrointestinálneho traktu, celkové poruchy

a reakcie v mieste podania a poruchy nervového systému. Analýza spontánnych správ nasvedčuje tomu, že reakcie z precitlivosti sú častejšie u žien, pacientov s predchádzajúcim alebo súčasným alergickým ochorením alebo u pacientov, ktorí súčasne užívajú nesteroidné protizápalové lieky alebo iné analgetiká. V 90 % všetkých reakcií z precitlivosti bol príčinný vzťah s tolperizónom hodnotený minimálne ako možný.

Existuje nesúlad medzi vzormi spontánnych správ a správ zo štúdií. Kým v predložených štúdiách sa nachádza len malý počet správ o reakciách z precitlivosti, tieto reakcie predstavujú viac než polovicu všetkých spontánnych správ. Precitlivosť môže byť významnou udalosťou a boli hlásené prípady anafylaktických reakcií či anafylaktického šoku. V súčasnosti schválené informácie o lieku nedostatočne zdôrazňujú toto riziko a nedostatočne o ňom informujú pacientov, aby bolo možné včas identifikovať príznaky precitlivosti. Konštatuje sa tiež, že frekvencia hlásení prípadov precitlivosti sú v Nemecku výrazne vyššie ako frekvencie vypočítané na základe databázy držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

Mechanizmus precitlivosti súvisiacej s tolperizónom nie je známy. Medzi hypotézy patrí možnosť, že metabolity tolperizónu vo forme hapténových útvarov aktivujú imunitný systém pacienta prostredníctvom kovalentnej modifikácie bielkovín, či hypotéza o štrukturálnej podobnosti s lokálnym anestetikom lidokainom.

V dôsledku nedostatku primeraných údajov nemožno prijať žiadne jednoznačné závery o vplyve na funkciu obličiek či pečene, hoci existujúce údaje nie sú dôvodom obáv.

Konštatovalo sa, že informácie v súhrne charakteristických vlastností lieku týkajúce sa interakcií, účinkov na schopnosť riadiť vozidlá a obsluhovať stroje a účinkov potravy na farmakokinetické parametre neodzrkadľujú najnovšie dostupné údaje. Konštatovalo sa tiež, že nie pri všetkých liekoch boli v informáciách o lieku uvedené nežiaduce udalosti ako zmätenosť a hyperhidróza a že tieto nežiaduce udalosti sa majú harmonizovať.

Je dobre známe, že bezpečnostný profil lieku sa môže líšiť v závislosti od jeho formy. Keďže precitlivosť je však vlastnosť účinnej látky a nie liekovej formy, riziká identifikované v prípade perorálnych foriem sa týkajú aj parenterálnej formy. Spoločnosť, ktorá je držiteľom týchto povolení na uvedenie na trh, bola požiadaná, aby predložila všetky existujúce údaje na podporu bezpečnosti a odporúčaného dávkovania. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh však nepredložil žiadne relevantné údaje na preskúmanie, pretože sám dospel k záveru, že údaje sú nedostatočné na to, aby bolo možné určiť, že prínosy prevažujú riziká, a navrhol, aby sa povolenia na uvedenie parenterálnych foriem na trh zrušili.

Celkový záver

Výbor CHMP zvážil všetky dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti tolperizónu.

Hoci nebol hlásený žiadny smrteľný prípad precitlivosti, približne 10 % všetkých prípadov hlásených v súvislosti s tolperizónom sa považovalo za život ohrozujúce. Reakcie z precitlivosti predstavujú viac než polovicu spontánnych správ v databáze pôvodcov správ. Nasledujú nežiaduce udalosti z triedy orgánových systémov - poruchy gastrointestinálneho traktu, celkové poruchy a reakcie v mieste podania a poruchy nervového systému. Analýza spontánnych správ nasvedčuje tomu, že reakcie z precitlivosti sú častejšie u žien, pacientov s predchádzajúcim alebo súčasným alergickým ochorením alebo u pacientov, ktorí súčasne užívajú nesteroidné protizápalové lieky alebo iné analgetiká. V 90 % všetkých reakcií z precitlivosti bol príčinný vzťah s tolperizónom hodnotený minimálne ako možný.

Existuje nesúlad medzi vzormi spontánnych správ a správ zo štúdií. Kým v predložených štúdiách sa nachádza len malý počet správ o reakciách z precitlivosti, tieto reakcie predstavujú viac než polovicu všetkých spontánnych správ. Precitlivosť môže byť významnou udalosťou a boli hlásené prípady anafylaktických reakcií či anafylaktického šoku. V súčasnosti schválené informácie o lieku nedostatočne zdôrazňujú toto riziko a nedostatočne o ňom informujú pacientov, aby bolo možné včas

identifikovať príznaky precitlivenosti. Konštatuje sa tiež, že frekvencia hlásení prípadov precitlivenosti je v Nemecku výrazne vyššia ako frekvencia vypočítaná na základe databázy držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

V dôsledku nedostatku primeraných údajov nemožno prijať žiadne jednoznačné závery o vplyve na funkciu obličiek či pečene, hoci existujúce údaje nedávajú dôvody na obavy.

Mechanizmus precitlivenosti súvisiacej s tolperizónom nie je známy. Medzi hypotézy patrí štruktúrna podobnosť s lokálnym anestetikom lidokaínom, takže v informáciách o lieku treba dôsledne opísať riziko krížovej kontaminácie. Informácie o lieku sa tiež majú aktualizovať tak, aby všetky lieky obsahovali konzistentné a aktuálne informácie o interakciách, účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, účinkoch potravy na biologickú dostupnosť, vplyve funkcie obličiek a pečene a nežiaducich reakciách.

Pokiaľ ide o účinnosť, súbor existujúcich údajov poukazuje na mierny účinok tolperizónu pri liečbe spasticity spôsobenej neurologickými poruchami, je však dôležité poznamenať, že dôkazy vychádzajú najmä z výsledkov štúdie Stamenovovej, ktorá zahŕňala len pacientov so spasticitou po mozgovej príhode.

Existujú aj relevantné štúdie týkajúce sa indikácie pohybových ochorení, ale vo väčšine z nich sa nedokázala účinnosť lieku. Jediná štúdia týkajúca sa tejto indikácie s kladným výsledkom obsahuje závažné metodologické nedostatky, ktoré znemožňujú dospieť k akýmkoľvek záverom v súvislosti s účinnosťou lieku.

V prípade ostatných indikácií (rehabilitácia po ortopedickej alebo traumatologickej operácii, liečba obliterujúcich cievnych ochorení, ako aj syndrómov vyvolaných postihnutím cievnej inervácie, a Littlova choroba a iné encefalopatie sprevádzané dystóniou) sú mimoriadne obmedzené dôkazy o účinnosti a sú založené najmä na malých, nevhodne navrhnutých štúdiách zahŕňajúcich heterogénnu skupinu. Účinnosť pri týchto indikáciách sa preto nepovažuje za preukázanú. V tejto súvislosti výbor CHMP konštatoval, že držiteľ povolenia na uvedenie liekov, pre ktoré sú schválené tieto indikácie, na trh dospel k záveru, že dôkazy o účinnosti sú nedostatočné na vyváženie rizík súvisiacich s liekom a navrhol tieto indikácie zrušiť.

Výbor CHMP na základe všetkých údajov o bezpečnosti a účinnosti tolperizónu, ktoré dostal k dispozícii, usúdil, že riziko precitlivenosti je závažnejšie, ako sa predtým stanovilo, a že preukázané klinické výhody v dôsledku toho prevažujú riziká len v obmedzenej indikácii *symptomatická liečba spasticity po mozgovej príhode u dospelých*.

Je dobre známe, že bezpečnostný profil lieku sa môže líšiť v závislosti od jeho formy. Keďže je však precitlivenosť vlastnosťou účinnej látky a nie liekovej formy, obavy identifikované v prípade perorálnych foriem sa týkajú aj parenterálnej formy. Spoločnosť, ktorá je držiteľom týchto povolení na uvedenie na trh, bola požiadaná, aby predložila všetky existujúce údaje na podporu bezpečnosti a odporúčaného dávkovania. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh však nepredložil žiadne relevantné údaje na preskúmanie, pretože sám dospel k záveru, že údaje sú nedostatočné na to, aby bolo možné dospieť k záveru, že prínosy prevažujú riziká, a navrhol, aby sa povolenia na uvedenie parenterálnych foriem na trh zrušili.

Výbor CHMP schválil oznámenie zdravotníckym pracovníkom, ktorých bude informovať o výsledku tohto preskúmania.

Pomer prínosu a rizika

Výbor dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika perorálnych foriem obsahujúcich tolperizón je za normálnych podmienok používania pozitívny len v prípade symptomatickej liečby spasticity po mozgovej príhode u dospelých za predpokladu dohodnutých zmien v informáciách o lieku.

Výbor tiež dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika parenterálnych foriem obsahujúcich tolperizón nie je pozitívny a odporučil zrušiť príslušné povolenia na uvedenie na trh.

Postup opätovného preskúmania

V nadväznosti na prijatie stanoviska a odporúčaní výboru CHMP počas stretnutia výboru CHMP v júni 2012 boli prijaté žiadosti o opätovné preskúmanie od spoločností Gedeon Richter PLC a PP Nature Balance Lizenz GmbH, ktoré sa domnievali, že existujú dostatočné údaje na podporu účinnosti lieku pri indikácii „*liečba zvýšeného svalového tonusu a svalových kŕčov spojených s pohybovými ochoreniami*“. Držitelia povolení na uvedenie na trh takisto nesúhlasili s hodnotením bezpečnostného profilu tolperizónu, ktoré uskutočnil výbor CHMP. Spoločnosť Gedeon Richter PLC navrhla obmedziť indikáciu na „*krátkodobú liečbu svalových kŕčov u dospelých pacientov s akútnou nešpecifickou bolesťou dolnej časti chrbta*“ s maximálnym trvaním liečby 7 dní.

Výbor CHMP preto uskutočnil nové hodnotenie dostupných údajov o účinnosti pre príslušnú indikáciu. Výbor CHMP znova vyhodnotil najmä 4 spoločné analýzy (Alken-2005, Farkas-2011, Varga-2011a a Varga-2011b) randomizovaných klinických skúšaní (Pratzel 1995, Struck 2002 a Struck 2004) a požiadal Pracovnú skupinu pre bioštatistiku (BSWP) o vyjadrenie názoru na údaje zo spoločných analýz. S ohľadom na hodnotenie pracovnej skupiny BSWP výbor CHMP dospel k záveru, že existujú vážne obavy v súvislosti s vhodnosťou štatistickej metodiky použitej v spoločných analýzach, a to hlavne preto, lebo napriek prítomnosti zjavnej heterogenity vychádzali z modelov s fixnými účinkami, ale najmä preto, lebo hlavné dôvody zamietnutia dôkazov súviseli s nedodržaním kľúčových kritérií uvedených v dokumente *Body, ktoré treba vziať do úvahy podľa výboru CHMP* (CPMP/EWP/2330/99). Na základe toho výbor CHMP usúdil, že žiadne z poskytnutých spoločných analýz nemožno považovať za podporný dôkaz účinnosti tolperizónu pri indikácii „*liečba zvýšeného svalového tonusu a svalových kŕčov spojených s pohybovými ochoreniami*“ ani pri navrhovanej obmedzenej indikácii.

Výbor CHMP vec konzultoval aj s Vedeckou poradnou skupinou pre neurológiu (SAG). Poradná skupina SAG vyhlásila, že výsledky 4 spoločných analýz nepovažuje za podporný dôkaz účinnosti tolperizónu. Celkovo sa poradná skupina SAG domnievala, že analýzy neboli vykonané správne a že poskytnuté údaje neumožňujú vyhodnotiť, ako sa pri analýzach zohľadnili rôzne charakteristiky skupín a liečby. Poradná skupina SAG bola tiež toho názoru, že nie je možné vyvodiť žiadny záver v súvislosti s účinnosťou tolperizónu ani identifikovať žiadne konkrétne podskupiny pacientov, pre ktoré by liečba tolperizónom bola prospešnejšia ako iné liečby.

Výbor CHMP zbral do úvahy aj nedávno uskutočnenú metaanalýzu predloženú počas ústneho vysvetlenia v októbri 2012, ale vyjadril obavy v súvislosti s metodikou analýzy a kvalitou jednotlivých začlenených štúdií. Na základe toho dospel k záveru, že táto metaanalýza nepredstavuje dodatočný podporný dôkaz účinnosti tolperizónu. Výbor CHMP tiež zaznamenal návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh na uskutočnenie klinickej štúdie zameranej na získanie ďalších dôkazov účinnosti tolperizónu pri navrhovanej obmedzenej indikácii bolesti dolnej časti chrbta, ktorá by predstavovala záväzok realizovaný po vyriešení tohto predloženia podnetu, ako aj súvisiaci prehľad návrhu štúdie. Výbor však považoval navrhovanú štúdiu za neprimeranú z hľadiska poskytnutia presvedčivých dôkazov o potenciálnej účinnosti tolperizónu pri navrhovanej indikácii, a to najmä vzhľadom na krátke navrhované trvanie liečby.

Pokiaľ ide o bezpečnosť tolperizónu, výbor CHMP preskúmal dostupné údaje o bezpečnosti a aj naďalej trvá na svojich predchádzajúcich záveroch, že existuje riziko reakcií z precitlivenosti spojených s tolperizónom, pričom údaje poukazujú na to, že 10 % všetkých hlásených prípadov precitlivenosti sa považovalo za život ohrozujúce. V 90 % všetkých reakcií z precitlivenosti bol príčinný vzťah s tolperizónom hodnotený minimálne ako možný.

Na základe všetkých dostupných údajov o bezpečnosti a účinnosti tolperizónu a s ohľadom na stanoviská pracovnej skupiny BSWP a poradnej skupiny SAG výbor CHMP potvrdil svoj pôvodný záver, že riziko precitlivenosti je významnejšie ako riziko pôvodne identifikované v čase udelenia

pôvodného povolenia na uvedenie na trh, v dôsledku čoho v prípade indikácie „*liečba zvýšeného svalového tonusu a svalových kŕčov spojených s pohybovými ochoreniami*“ i navrhovanej obmedzenej indikácie „*krátkodobá liečba svalových kŕčov u dospelých pacientov s akútnou nešpecifickou bolesťou dolnej časti chrbta*“ riziká tolperizónu prevažujú nad jeho prínosmi.

Výbor preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika perorálnych foriem obsahujúcich tolperizón je za normálnych podmienok používania kladný len v prípade symptomatickej liečby spasticity po mozgovej príhode u dospelých za predpokladu dohodnutých zmien v informáciách o lieku.

Odôvodnenie zmeny podmienok v povolení na uvedenie na trh a zrušenia povolenia na uvedenie na trh

Keďže

- výbor usúdil, že riziko reakcií z precitlivenosti je závažnejšie, ako sa predtým stanovilo;
- výbor sa domnieva, že dôkazy v prospech klinicky významnej účinnosti tolperizónu v súčasnosti schválených indikáciách sú mimoriadne obmedzené, a preto identifikované riziko prevažuje potenciálny prínos u pacientov v týchto indikáciách;
- výbor sa tiež domnieva, že existujú dôkazy o klinicky významnej účinnosti tolperizónu pri symptomatickej liečbe spasticity po mozgovej príhode u dospelých;
- výbor preto usúdil, že pomer prínosu a rizika perorálnych foriem obsahujúcich tolperizón za nbežných podmienok používania:
 - je pozitívny pri symptomatickej liečbe spasticity po mozgovej príhode u dospelých,
 - nie je pozitívny pri liečbe zvýšeného svalového tonusu a svalových kŕčov spojených s pohybovými ochoreniami,
 - nie je pozitívny pri rehabilitácii po ortopedickej alebo traumatologickej operácii,
 - nie je pozitívny pri liečbe obliterujúcich cievnych ochorení, ako aj syndrómov vyvolaných postihnutím cievnej inervácie,
 - nie je pozitívny pri Littlovej chorobe a iných encefalopatiách sprevádzaných dystóniou,
- výbor tiež dospel k záveru, že v neprítomnosti relevantných údajov na podporu účinnosti pri schválených odporúčaných dávkach identifikované riziko precitlivenosti prevažuje potenciálny prínos parenterálnych foriem obsahujúcich tolperizón,

výbor na základe toho dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika perorálnych foriem obsahujúcich tolperizón je za bežných podmienok používania pozitívny len v prípade symptomatickej liečby spasticity po mozgovej príhode u dospelých za predpokladu dohodnutých zmien v informáciách o lieku.

Výbor tiež dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika parenterálnych foriem obsahujúcich tolperizón nie je pozitívny a odporučil zrušiť príslušné povolenia na uvedenie na trh.

V súlade s článkom 32 ods. 4 písm. d) smernice 2001/83/ES preto výbor CHMP odporúča:

- zmenu podmienok povolení na uvedenie na trh pre perorálne formy liekov uvedených v prílohe I, pre ktoré sú príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľov uvedené v prílohe III k tomuto stanovisku;
- zrušenie povolení na uvedenie na trh pre parenterálne formy liekov uvedených v prílohe I.

Podmienky týkajúce sa povolení na uvedenie na trh sú uvedené v prílohe IV.

K tomuto stanovisku sú priložené rozdielne pozície.