

**Priloga II**

**Znanstveni zaključki in podlaga za**

**spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom (*peroralne oblike*)**

**ter**

**preklic dovoljenj za promet z zdravilom (*parenteralne oblike*)**

## Znanstveni zaključki

### Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil, ki vsebujejo tolperizon (glejte Prilogo I)

Tolperizon je mišični relaksant, ki deluje na osrednje živčevje in je bil prvič sintetiziran leta 1956, v klinični praksi pa so ga začeli uporabljati v 60. letih prejšnjega stoletja. Natančen mehanizem njegovega delovanja ni povsem znan. Tolperizon ima veliko afiniteto do živčnega tkiva, najvišje koncentracije pa doseže v možganskem deblu, hrbtenjači in perifernem živčevju. Kemijska zgradba tolperizona je podobna zgradbi lidokaina, poleg tega pa tako kot lidokain tudi tolperizon sodeluje pri stabilizaciji membrane. Tolperizon glede na velikost odmerka zmanjša prehajanje natrija skozi izolirano membrano živčnih celic, s čimer se zmanjšata obseg in pogostost akcijskih potencialov. Poleg tega tudi dokazano zavira napetostno regulirane kalcijeve ( $\text{Ca}^{2+}$ ) kanale, kar pomeni, da bi lahko poleg tega, da pomaga pri stabilizaciji membrane, tudi zmanjšal sproščanje živčnih prenašalcev.

Tolperizon deluje na 3 ravneh:

- Periferno živčevje – stabilizira membrano živčnih celic ter s tem zmanjša obseg in pogostost akcijskih potencialov. Pomaga lahko zavirati patološko vzdraženost perifernih receptorjev, ki jo sproži bolečina in lahko povzroči različne motorične ali vegetativne reflekse, ki bi vodili do povišanega mišičnega tonusa.
- Osrednje živčevje – hrbtenjača: tolperizon glede na količino odmerka zmanjša pojav monosinaptičnih in polisintaptičnih refleksov na fiziološko raven. Učinek je bil dokazan na različnih živalskih modelih.
- Osrednje živčevje – retikularna formacija: neravnovesje med spodbujevalnimi in zaviralnimi supraspinalnimi mehanizmi lahko prav tako povzroči povečano delovanje refleksov in povišan mišični tonus. Tolperizon zmanjša retikulospinalni spodbujevalni vpliv v možganskem deblu in dokazano učinkovito lajša okorelost receptorjev gama retikularnega izvora.

Zdravila, ki vsebujejo tolperizon, so trenutno odobrena v naslednjih državah EU: v Bolgariji, na Cipru, v Češki republiki, Nemčiji, na Madžarskem, v Latviji, Litvi, na Poljskem, v Romuniji ter v Slovaški republiki.

Najmanj ena od držav članic je potrdila indikacije, našteje v nadaljevanju (besedilo indikacije se lahko od zdravila do zdravila razlikuje):

- akutno ali kronično zdravljenje patološko povišanega tonusa skeletnih mišic pri organskih nevroloških motnjah;
- zdravljenje mišične hipertonije in mišičnih spazmov, povezanih z obolenji lokomotornega sistema (npr. spondiloza, spondilartroza, cervikalni in lumbalni sindrom ter artroza velikih sklepov);
- rehabilitacija po ortopedskih in travmatoloških operacijah;
- zdravljenje obliterativnih žilnih bolezni ter sindromov, ki so posledica motenj krvnega pretoka (npr. akrocianoza, intermitentna angionevrotična disbazija);
- cerebralna paraliza (infantilna spastična diplegija) in druge encefalopatije, ki jih spremlja distonija.

Nemčija je 15. julija 2011 sprožila napotitveni postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES. Nemčija je menila, da številna poročila o preobčutljivostnih reakcijah, ki jih je prejela po odobritvi zdravila, kažejo na nekatera varnostna tveganja, ki niso uravnotežena z omejenim številom dokazov o učinkovitosti zdravila. Zato je bil CHMP zaprosen za mnenje, ali naj se dovoljenja za promet z

zdravili, ki vsebujejo tolperizon, in povezanimi imeni ohranijo, spremenijo, začasno umaknejo ali prekličejo.

## **Klinična učinkovitost**

### ***Zdravljenje patološko povišanega tonusa skeletnih mišic pri organskih nevroloških motnjah***

Ta indikacija pretežno temelji na študiji, ki jo je izvedla Stamenova (2005), in je sicer sprejemljive kakovosti. Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana, multicentrična študija je pokazala, da je tolperizon učinkovit pri simptomatskem zdravljenju bolnikov s spastičnostjo, ki je posledica možganske kapi.

Ashworthova lestvica, uporabljena v študiji, je potrjen instrument, ki se splošno uporablja za klinično vrednotenje stopnje spastičnosti. Študija Stamenove je pri splošni populaciji vključenih bolnikov v povprečju pokazala 32-odstotno izboljšanje na Ashworthovi lestvici, pri podskupini bolnikov, ki so prejeli dnevni odmerek 300–450 mg/dan, pa 42-odstotno. Van Denburg et al. (2008) so ugotovili, da 33-odstotno izboljšanje na Ashworthovi lestvici sovпада z izboljšanjem za 1 točko pri zdravnikovi splošni oceni bolnika s spastičnostjo, ki je posledica možganske kapi, kar kaže na klinično pomembnost zdravlila. Poleg izboljšanja na Ashworthovi lestvici velja omeniti tudi statistično pomembno razliko pri raziskovalčevi splošni oceni učinkovitosti, ki je bila v korist tolperizona. Tudi drugi funkcionalni sekundarni parametri (npr. spremenjen Barthelov indeks (instrument za ocenjevanje dnevnih aktivnosti), zmožnost opravljanja rutinskih dejavnosti in vzdržljivost pri hoji) so dosledno kazali na večjo učinkovitost tolperizona v primerjavi s placebom. Povprečna najdaljša prehojena razdalja v 2 minutah pri zadnjem obisku je znašala približno 70 metrov pri bolnikih, ki so prejeli tolperizon, in 40 metrov pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Študija Stamenove je dopuščala titracijo dnevnih odmerkov do 900 mg, tako da je samo podskupina (35 %) bolnikov, zdravljenih s tolperizonom, dobivala odmerek, ki je v povzetku glavnih značilnosti zdravlila trenutno naveden kot odobren (150–450 mg). Vendar pa so bili rezultati učinkovitosti pri podskupini, ki je prejela dnevni odmerek do 450 mg, skladni z rezultati pri celotni populaciji vključenih bolnikov (ITT). Zaključimo lahko, da so rezultati študije Stamenove v korist zdravlila in kažejo na klinično pomembne učinke tolperizona pri zdravljenju bolnikov s spastičnostjo, ki je posledica možganske kapi.

Po drugi strani predčasno zaključena študija AV650-018 podjetja Avigen (2007) ni pokazala nobenih učinkov pri populaciji bolnikov z multiplo sklerozo. Vmesni rezultati analiz so pokazali, da učinki niso dosegli statistične značilnosti v nobenem od zaključenih opazovanih dogodkov učinkovitosti.

V Feherjevi študiji (1985) je bila uporabljena Rivermeadska lestvica, ki se je izkazala za izredno zanesljiv in verodostojen instrument za ocenjevanje motoričnih funkcij pri bolnikih po možganski kapi. Ker analiza ni vključila kontrolne skupine s placebom, s katero bi lahko potrdili verodostojnost analize, je interpretacija rezultatov sicer otežena, vendar pa je randomizirana, dvojno slepa, aktivno nadzorovana študija zagotovila dodatne dokaze o učinkovitosti tolperizona pri izboljšanju gibalnih sposobnosti bolnikov s spastičnostjo, ki je posledica nevroloških motenj.

Študija Melke (1997) je poleg znižanja mišičnega tonusa (glede na Ashworthovo lestvico) zabeležila tudi sistematično izboljšanje funkcionalnih parametrov, kar kaže na klinično pomembnost zdravlila. Vendar pa je študija zajela samo bolnike s spastičnostjo, ki jo povzroča nevrolatirizem. Nevrolatirizem pretežno prizadene mlajše odrasle moške ob pomanjkanju hrane in se načeloma ne pojavlja v evropskih državah, zato je vprašljivo, ali je rezultate študije mogoče posplošiti in vključiti v obstoječe indikacije. Študija Melke lahko tako zgolj ponudi dodatne dokaze o učinkovitosti pri zdravljenju spastičnosti, ki je posledica nevroloških motenj.

Vsi zbrani obstoječi podatki kažejo na skromne učinke tolperizona pri zdravljenju spastičnosti, ki je posledica nevroloških motenj. Ob tem je treba poudariti, da dokazi o učinkovitosti pretežno temeljijo

na rezultatih študije Stamenove, ki pa je zajela zgolj bolnike s spastičnostjo, ki je posledica možganske kapi.

### ***Zdravljenje mišične hipertonije in mišičnih spazmov, povezanih z obolenji lokomotorne sistema***

Primarni rezultati edine študije (Pratzel 1995), opravljene v zvezi s to indikacijo, ki so pokazali večjo učinkovitost tolperizona v primerjavi s placebom, so bili pridobljeni z uporabo novega parametra v formuli za izračun, ki ni bil predhodno določen, temveč je bil vpeljan v post hoc analizi učinkovitosti. Če želi študija zagotoviti verodostojne dokaze o učinkovitosti, mora biti postopek validacije novih parametrov opravljen pred začetkom analiz. Razen izboljšanja števila PPT študija ni zabeležila tudi ustreznega izboljšanja gibalnih sposobnosti bolnikov. Zato ni utemeljeno, kakšne klinično pomembne učinke bi lahko imelo znižanje števila sproženih PPT-jev na bolnike z bolečimi reflektornimi mišičnimi spazmi.

Študija, ki jo je leta 2002 izvedel Struck, ni pokazala nobenega omembe vrednega izboljšanja pri primarnem opazovanem dogodku, dva sekundarna parametra, kjer je bilo opaženo statistično pomembno izboljšanje, pa sta subjektivna in klinično nepomembna, saj bi morala biti zabeležena tudi ustrezna izboljšanja pri klinično pomembnih parametrih, kot so intenzivnost bolečin, bolečine pri gibanju in gibljivost. Študija, ki jo je Struck opravil leta 2004, prav tako ni pokazala omembe vrednega izboljšanja pri primarnem opazovanem dogodku. Poleg tega so vsi bolniki na začetku prejeli odmerke, višje od odobrenih. Tudi študija, ki jo je leta 2001 izvedel Hodinka, ni pokazala omembe vrednih sprememb pri primarnem opazovanem dogodku, kratkotrajno izboljšanje pa je 7. dan sicer bilo opaženo na Roland-Morrisovi lestvici prizadetosti, vendar so učinki 14. dan izginiili.

Zaključimo lahko, da je izmed štirih glavnih študij v zvezi z navedeno indikacijo, ki so postale dostopne po izdaji prvotnega dovoljenja za promet z zdravilom, ena študija precej pomanjkljiva, preostale tri pa niso uspele dokazati vpliva zdravila na rezultate učinkovitosti.

### ***Rehabilitacija po ortopedskih in travmatoloških operacijah***

Podatke, na voljo v zvezi s to indikacijo, sta zagotovili dve opazovalni študiji (1986 in 1989), ki sta skupaj zajeli 166 bolnikov, ki so nekaj tednov dnevno prejeli 450 mg tolperizona. V obeh študijah je tolperizon prejela izredno heterogena populacija bolnikov, vključenih v rehabilitacijski program, zato je nemogoče ločiti učinke tolperizona od učinkov drugih dejavnikov, kar pomeni, da podatki študij ne morejo podpreti dokazov o učinkovitosti v zvezi z omenjeno indikacijo.

### ***Zdravljenje obliterativnih žilnih bolezni ter sindromov, ki so posledica motenj krvnega pretoka***

O učinkovitosti tolperizona v zvezi s to indikacijo je na voljo zelo omejeno število informacij. Izvedena ni bila nobena študija, ki bi bila skladna z dobro klinično prakso, obstajajo pa ena aktivno nadzorovana preiskava in nekaj opazovalnih študij. Aktivno nadzorovana študija je bila odprtega tipa, za kontrolno sredstvo je bil uporabljen pentoksifilin, skupno pa je bilo vključenih 70 bolnikov.

### ***Cerebralna paraliza in druge encefalopatije, ki jih spremlja distonija.***

O učinkovitosti tolperizona v zvezi s to indikacijo je na voljo zelo omejeno število informacij. Edine obstoječe študije so opazovalne narave, poleg tega pa so zajele heterogeno populacijo bolnikov in so ponudile izjemno omejene informacije.

### ***Parenteralna oblika***

Obstaja nekaj študij, v katerih je bila uporabljena parenteralna oblika. Večinoma gre za opazovalne študije z zelo skopo dokumentacijo. Edine dvojno slepe, s placebom nadzorovane študije, v katerih je bil uporabljen tolperizon v parenteralni obliki in ki so zagotovile sprejemljive metodološke standarde, so bile izvedene v zvezi z indikacijami, pri katerih učinkovitost ni bila dokazana ali ki niso bile odobrene za ta izdelek, oziroma so vključile zelo majhno število bolnikov. Zagotovile niso tudi nobenih podatkov, ki bi bili koristni za priporočila za odmerjanje.

## **Klinična varnost**

Čeprav ni poročil o smrtnih primerih zaradi preobčutljivosti, pa je bilo med poročili, povezanimi s tolperizonom, 10 % primerov z življenjsko nevarnimi zapleti. Preobčutljivostne reakcije so bile podlaga za več kot polovico spontanih poročil, zabeleženih v podatkovnih bazah originatorjev, sledijo pa jim neželeni dogodki zaradi motenj prebavil, splošnih težav in sprememb na mestu aplikacije ter boleznih živčevja (glede na organski sistem). Analiza spontanih poročil je razkrila, da so preobčutljivostne reakcije pogostejše pri ženskah, bolnikih s preteklimi ali trenutnimi alergijskimi boleznimi in pri ljudeh, ki istočasno jemljejo nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) ali druge analgetike. Podane so bile ocene, da je bila vzročna povezava s tolperizonom vsaj možen vzrok za 90 % vseh preobčutljivostnih reakcij.

Med vzorcema spontanih poročil in poročil, ki so jih zagotovile študije, obstajajo določena razhajanja. V predloženih študijah so namreč zabeležili majhno število poročil o preobčutljivostnih reakcijah, medtem ko je med spontanimi poročili takih več kot polovica. Preobčutljivost je lahko nezanemarljiv dogodek, zabeleženi pa so bili tudi primeri anafilaktičnih reakcij oziroma anafilaktičnega šoka. Zdi se, da trenutno odobrene informacije o zdravilu neustrezno odražajo tveganja oziroma jih bolnikom ne posredujejo na način, ki bi omogočal zgodnje prepoznavanje znakov preobčutljivosti. Ugotovljeno je bilo tudi, da je stopnja pogostosti poročanja v Nemčiji verjetno znatno višja, kot kažejo izračuni na podlagi podatkovne baze imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Mehanizem preobčutljivosti, povezane s tolperizonom, ni znan. Dve od hipotez sta, da se presnovki tolperizona obnašajo kot hapteni, ki prek kovalentne modifikacije beljakovin sprožijo bolnikov obrambni sistem, oziroma, da obstaja strukturna podobnost z lokalnim anestetikom lidokainom.

Zaradi pomanjkanja ustreznih podatkov ni mogoče podati zanesljivih zaključkov glede vpliva na delovanje ledvic in jeter, vendar pa na podlagi obstoječih podatkov ni razloga za skrb.

Ugotovljeno je bilo, da informacije v povzetku glavnih značilnosti zdravila o medsebojnem delovanju zdravil, vplivu na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji ter vplivu hrane na farmakokinetične parametre ne odražajo najnovejših razpoložljivih podatkov. Prav tako je bilo ugotovljeno, da nista bila pri vseh izdelkih v informacije o zdravilu vključena neželena dogodka zmedenost in hiperhidroza, kar bi bilo treba poenotiti.

Splošno znano je, da je varnostni profil zdravila lahko različen glede na formulacijo. Ker pa je preobčutljivost bolj značilnost zdravilne učinkovine kot formulacije zdravila, so pomisleki, ki so se pojavili v zvezi s peroralnimi oblikami, pomembni tudi za parenteralne oblike. Na podjetje, ki ima dovoljenja za promet z zdravilom, je bila naslovljena prošnja za predložitev vseh obstoječih podatkov, ki bi podprli varnostna priporočila in priporočila za odmerjanje, vendar imetnik dovoljenj za promet z zdravilom ni predložil nobenih relevantnih podatkov, saj je sam ocenil, da nima dovolj podatkov, na podlagi katerih bi lahko ugotovili, da koristi zdravila odtehtajo tveganja, in je zato predlagal preklic dovoljenj za promet z zdravilom v parenteralnih oblikah.

## **Skupni zaključek**

CHPM je upošteval vse razpoložljive podatke glede varnosti in učinkovitosti tolperizona.

Čeprav ni poročil o smrtnih primerih zaradi preobčutljivosti, pa je bilo med poročili, povezanimi s tolperizonom, 10 % primerov z življenjsko nevarnimi zapleti. Preobčutljivostne reakcije so bile podlaga za več kot polovico spontanih poročil, ki so jih zabeležili v podatkovnih bazah originatorjev, sledijo pa jim neželeni dogodki zaradi motenj prebavil, splošnih težav in sprememb na mestu aplikacije ter boleznih živčevja (glede na organski sistem). Analiza spontanih poročil je razkrila, da so preobčutljivostne reakcije pogostejše pri ženskah, bolnikih s preteklimi ali trenutnimi alergijskimi boleznimi in pri ljudeh, ki istočasno jemljejo nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) ali druge analgetike. Podane so bile ocene, da je bila vzročna povezava s tolperizonom vsaj možen vzrok za 90 % vseh preobčutljivostnih reakcij.

Med vzorcema spontanih poročil in poročil, ki so jih zagotovile študije, obstajajo določena razhajanja. V predloženih študijah so namreč zabeležili majhno število poročil o preobčutljivostnih reakcijah, medtem ko je med spontanimi poročili takih več kot polovica. Preobčutljivost je lahko nezanemarljiv dogodek, zabeleženi pa so bili tudi primeri anafilaktičnih reakcij oziroma anafilaktičnega šoka. Zdi se, da trenutno odobrene informacije o zdravilu neustrezno odražajo tveganja oziroma jih bolnikom ne posredujejo na način, ki bi omogočal zgodnje prepoznavanje znakov preobčutljivosti. Ugotovljeno je bilo tudi, da je stopnja pogostosti poročanja v Nemčiji verjetno znatno višja, kot kažejo izračuni na podlagi podatkovne baze imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Zaradi pomanjkanja ustreznih podatkov ni mogoče podati zanesljivih zaključkov glede vpliva na delovanje ledvic in jeter, vendar pa na podlagi obstoječih podatkov ni razloga za skrb.

Mehanizem preobčutljivosti, povezane s tolperizonom, ni znan. Ena izmed hipotez je, da obstaja strukturna podobnost z lokalnim anestetikom lidokainom, zato mora biti tveganje za navzkrižne reakcije dosledno opisano v informacijah o zdravilu. Poleg tega je treba informacije o zdravilu posodabljeni, da se zagotovi, da vsi izdelki vsebujejo dosledne in posodobljene informacije o medsebojnem delovanju zdravil, vplivu na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji, vplivu hrane na biološko uporabnost, vplivu na delovanje ledvic in jeter ter o neželenih učinkih.

Obstoječi podatki v korist učinkovitosti tolperizona kažejo na zmerne učinke pri zdravljenju spastičnosti, ki je posledica nevroloških motenj, vendar je ob tem treba poudariti, da dokazi pretežno temeljijo na rezultatih študije Stamenove – ki je zajela izključno bolnike s spastičnostjo, ki je posledica možganske kapi.

Pomembne študije so bile opravljene tudi v zvezi z učinkovitostjo tolperizona pri obolenjih lokomotornega sistema, vendar ta v večini študij ni bila dokazana. V edini študiji v zvezi s to indikacijo, ki je odkrila pozitivne rezultate, je bila uporabljena precej pomanjkljiva metodologija, zato je na podlagi te študije nemogoče podati kakršnekoli zaključke o učinkovitosti izdelka.

O učinkovitosti zdravila v zvezi z ostalimi indikacijami (rehabilitacija po ortopedskih in travmatoloških operacijah, zdravljenje obliterativnih žilnih bolezni ter sindromov, ki so posledica motenj krvnega pretoka, cerebralna paraliza in druge encefalopatije, ki jih spremlja distonija) je na voljo zelo malo dokazov, ki pretežno temeljijo na majhnih študijah, ki so imele pomanjkljivo zasnovo in so zajele heterogeno populacijo bolnikov. Zato velja, da učinkovitost zdravila v zvezi s temi indikacijami ni dokazana. Pri tem je CHMP upošteval dejstvo, da je imetnik dovoljenj za promet z zdravili, za katera so bile odobrene omenjene indikacije, sam ocenil, da je dokazov o učinkovitosti premalo, da bi lahko odtehtali tveganja, povezana s tem zdravilom, in predlagal, da se indikacije izbrišejo.

Na podlagi vseh razpoložljivih podatkov glede varnosti in učinkovitosti tolperizona je CHMP ocenil, da je tveganje za preobčutljivostne reakcije večje, kot je bilo sprva ugotovljeno, in da zato dokazane klinične koristi odtehtajo tveganja zgolj v zvezi z indikacijo *simptomatsko zdravljenje spastičnosti, ki je posledica možganske kapi pri odraslih*.

Splošno znano je, da je varnostni profil zdravila lahko različen glede na formulacijo. Ker pa je preobčutljivost bolj značilnost zdravilne učinkovine kot formulacije zdravila, so pomisleki, ki so se pojavili v zvezi s peroralnimi oblikami, pomembni tudi za parenteralne oblike. Na podjetje, ki ima dovoljenja za promet z zdravilom, je bila naslovljena prošnja za predložitev vseh obstoječih podatkov, ki bi podprli varnostna priporočila in priporočila za odmerjanje, vendar imetnik dovoljenj za promet z zdravilom ni predložil nobenih relevantnih podatkov, saj je sam ocenil, da nima dovolj podatkov, na podlagi katerih bi lahko ugotovili, da koristi zdravila odtehtajo tveganja, in je zato predlagal preklic dovoljenj za promet z zdravilom v parenteralnih oblikah.

CHMP je odobril t. i. „Neposredno obvestilo zdravstvenim delavcem“, v katerem so zapisani izsledki tega pregleda zdravila.

## **Razmerje med tveganji in koristmi**

Odbor je sklenil, da je razmerje med tveganji in koristmi pri peroralnih oblikah zdravil, ki vsebujejo tolperizon, v normalnih pogojih uporabe pozitivno zgolj pri simptomatskem zdravljenju spastičnosti, ki je posledica možganske kapi pri odraslih, pri čemer je treba upoštevati dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.

Odbor je zaključil tudi, da razmerje med tveganji in koristmi pri parenteralnih oblikah zdravil, ki vsebujejo tolperizon, ni pozitivno, ter zato predlaga preklic s tem povezanih dovoljenj za promet z zdravilom.

## **Postopek ponovnega pregleda**

Po sprejetju mnenja CHMP in priporočil na sestanku CHMP junija 2012 sta družbi Gedeon Richter PLC in PP Nature Balance Lizenz GmbH poslali zahtevka za ponovni pregled, saj po njunem mnenju obstajajo zadostni podatki, ki potrjujejo učinkovitost tolperizona pri indikaciji „*zdravljenje mišične hipertonijske in mišičnih spazmov, povezanih z obolenji lokomotorne sistema*“. Imetnika dovoljenj za promet z zdravilom se prav tako nista strinjala z oceno varnostnega profila tolperizona, ki jo je opravil CHMP. Družba Gedeon Richter PLC je predlagala, naj se indikacija omeji na „*kratkoročno zdravljenje mišičnih spazmov pri odraslih bolnikih z akutno nespecifično bolečino v križu*“, pri čemer zdravljenje traja največ sedem dni.

CHMP je torej opravil novo oceno razpoložljivih podatkov o učinkovitosti pri zadevni indikaciji. Zlasti je znova ocenil štiri združene analize (Alken 2005, Farkas 2011, Varga 2011a in Varga 2011b) randomiziranih kliničnih preskušanj (Pratzel 1995, Struck 2002 in Struck 2004) ter zaprosil delovno skupino za biostatistiko (BSWP), naj poda svoje mnenje o podatkih združenih analiz. Ob upoštevanju ocene BSWP je sklenil, da obstajajo resni pomisleki glede ustreznosti statistične metodologije, ki se je uporabila za združene analize, predvsem ker so temeljile na modelu fiksnih učinkov v prisotnosti očitne heterogenosti, zlasti pa zato, ker se glavni razlogi za zavrnitev dokazov nanašajo na pomanjkanje skladnosti s ključnimi merili, podrobno določenimi v dokumentu *CHMP Points to consider* (CPMP/EWP/2330/99). Zato po njegovem mnenju za nobeno od predloženih združenih analiz ni mogoče šteti, da dokazuje učinkovitost tolperizona pri indikaciji „*zdravljenje mišične hipertonijske in mišičnih spazmov, povezanih z obolenji lokomotorne sistema*“, niti pri predlagani omejeni indikaciji.

CHMP se je posvetoval tudi s svojo znanstveno svetovalno skupino za nevrologijo (SAG). Po mnenju te skupine rezultati štirih združenih analiz ne potrjujejo učinkovitosti tolperizona. Na splošno je menila, da analize niso bile ustrezno izvedene in da na podlagi predloženih podatkov ni mogoče oceniti, kako so bile pri analizah upoštevane značilnosti različnih populacij in zdravljenja. Prav tako je menila, da ni mogoče niti izpeljati nobenega zaključka glede učinkovitosti tolperizona niti opredeliti nobenih podskupin bolnikov, ki bi lahko imeli koristi od zdravljenja s tolperizonom v primerjavi z drugimi zdravljenji.

CHMP je upošteval tudi nedavno izvedeno metaanalizo, predstavljeno med ustno razlago oktobra 2012, vendar je izrazil pomisleke v zvezi z metodologijo analize in kakovostjo vključenih posamičnih študij ter zato sklenil, da ta metaanaliza ne zagotavlja nobene dodatne potrditve učinkovitosti tolperizona. Upošteval je tudi predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za izvedbo klinične študije za pridobitev dodatnih dokazov o učinkovitosti tolperizona v zvezi s predlagano omejeno indikacijo za križ kot obveze po napotitvi ter s tem povezan povzetek osnutka študije. Vendar je odbor menil, da predlagana študija ne zadostuje za zagotovitev prepričljivih dokazov o možni učinkovitosti tolperizona v zvezi s predlagano indikacijo, zlasti zaradi predlaganega kratkega trajanja zdravljenja.

CHMP je v zvezi z varnostjo tolperizona pregledal razpoložljive podatke o varnosti in ostal pri svojih prejšnjih zaključkih, da obstaja tveganje za preobčutljivostne reakcije, povezane s tolperizonom, saj so

podatki pokazali, da je 10 % vseh primerov, pri katerih so poročali o preobčutljivosti, veljalo za primere z življenjsko nevarnimi zapleti. Podane so bile ocene, da je bila vzročna povezava s tolperizonom vsaj možen vzrok za 90 % vseh preobčutljivostnih reakcij.

CHMP je na podlagi vseh razpoložljivih podatkov o varnosti in učinkovitosti tolperizona ter ob upoštevanju mnenj delovne skupine BSWP in znanstvene svetovalne skupine potrdil svoj prvotni zaključek, da je tveganje za preobčutljivostne reakcije večje, kot je bilo sprva ugotovljeno pri prvotnem dovoljenju za promet z zdravilom, ter da tveganja posledično prevladajo nad koristmi tolperizona v zvezi z indikacijo „*zdravljenje mišične hipertoniije in mišičnih spazmov, povezanih z obolenji lokomotornega sistema*“ in predlagano omejeno indikacijo „*kratkoročno zdravljenje mišičnih spazmov pri odraslih bolnikih z akutno nespecifično bolečino v križu*“.

Odbor je torej sklenil, da je razmerje med tveganji in koristmi pri peroralnih oblikah zdravil, ki vsebujejo tolperizon, v normalnih pogojih uporabe pozitivno zgolj pri simptomatskem zdravljenju spastičnosti, ki je posledica možganske kapi pri odraslih, pri čemer je treba upoštevati dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.

### **Podlaga za spremembo pogojev/preklic dovoljenja za promet z zdravilom**

Ob upoštevanju:

- da je odbor ocenil, da je tveganje za preobčutljivostne reakcije večje, kot je bilo sprva ugotovljeno;
- da odbor meni, da so dokazi o klinično pomembni učinkovitosti tolperizona v zvezi s trenutno odobrenimi indikacijami izredno skopi, zato ugotovljena tveganja odtehtajo morebitne koristi za bolnike v zvezi s temi indikacijami;
- da je odbor tudi mnenja, da obstajajo dokazi o klinično pomembni učinkovitosti tolperizona pri simptomatskem zdravljenju spastičnosti, ki je posledica možganske kapi pri odraslih;
- da je odbor zato ocenil, da je razmerje med tveganji in koristmi pri peroralnih oblikah zdravil, ki vsebujejo tolperizon, v normalnih pogojih uporabe:
  - pozitivno pri simptomatskem zdravljenju spastičnosti, ki je posledica možganske kapi pri odraslih;
  - negativno pri zdravljenju mišične hipertoniije in mišičnih spazmov, povezanih z obolenji lokomotornega sistema;
  - negativno pri rehabilitaciji po ortopedskih in travmatoloških operacijah;
  - negativno pri zdravljenju obliterativnih žilnih bolezni ter sindromov, ki so posledica motenj krvnega pretoka;
  - negativno pri cerebralni paralizi in drugih encefalopatijah, ki jih spremlja distonija;
- da je odbor sklenil tudi, da glede na pomanjkanje relevantnih podatkov, ki bi podprli učinkovitost odobrenih priporočil za odmerjanje, ugotovljena tveganja za preobčutljivostne reakcije odtehtajo morebitne koristi parenteralnih oblik zdravil, ki vsebujejo tolperizon.

Odbor je zato sklenil, da je razmerje med tveganji in koristmi pri peroralnih oblikah zdravil, ki vsebujejo tolperizon, v normalnih pogojih uporabe pozitivno zgolj pri simptomatskem zdravljenju spastičnosti, ki je posledica možganske kapi pri odraslih, pri čemer je treba upoštevati dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.



Odbor je zaključil tudi, da razmerje med tveganji in koristmi pri parenteralnih oblikah zdravil, ki vsebujejo tolperizon, ni pozitivno, ter zato predlaga preklic pripadajočih dovoljenj za promet z zdravilom.

CHMP je torej v skladu s členom 32(4)(d) Direktive 2001/83/ES priporočil:

- spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom za peroralne oblike zdravil iz Priloge I, za katere so zadevni razdelki povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo navedeni v Prilogi III k mnenju;
- preklic dovoljenja za promet z zdravilom za parenteralne oblike zdravil iz Priloge I.

Pogoji za dovoljenja za promet z zdravilom so določeni v Prilogi IV.

Razhajajoča se stališča so priložena temu mnenju.