

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet

myyntilupien ehtojen muuttamiselle (*suun kautta otettavat valmisteet*)

ja

myyntilupien peruuttamiselle (*parenteraaliset valmisteet*)

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee tolperisonia sisältäviä valmisteita (ks. liite I)

Tolperisoni on keskushermostoon vaikuttava lihasrelaksantti, joka syntetisoitiin ensimmäisen kerran vuonna 1956, ja se on ollut kliinisessä käytössä 1960-luvulta alkaen. Tarkkaa vaikutusmekanismia ei täysin tunneta. Se sitoutuu hermokudokseen suurella affiniteetilla, ja suurimmat pitoisuudet saavutetaan aivorungossa, selkäytimessä sekä ääreishermoston kudoksissa. Tolperisonin kemiallinen rakenne on samankaltainen kuin lidokaiinin, ja sillä on lidokaiinin tavoin solukalvoa vakauttavia vaikutuksia. Tolperisoni vähentää natriumin virtausta hermosolun eristetyn solukalvon läpi annosriippuvaisesti. Tämä pienentää aktiopotentiaalien amplitudia ja taajuutta. Lisäksi sillä on osoitettu olevan jänniteherkkiä Ca^{2+} -kanavia estäviä vaikutuksia, mikä viittaa siihen, että solukalvoa vakauttavan vaikutuksensa lisäksi tolperisoni saattaa vähentää myös välittäjäaineen vapautumista. Tolperisoni vaikuttaa kolmella tasolla:

- Perifeerinen taso – Tolperisoni vakauttaa hermosolujen solukalvoa ja pienentää siten aktiopotentiaalien amplitudia ja taajuutta. Se pystyy estämään kivun aiheuttamaa patologista perifeerisistä hermoista nousevaa impulssia, joka saattaa käynnistää erilaisia motorisia tai vegetatiivisia refleksejä, jotka puolestaan lisäävät lihasjänteyttä.
- Keskushermoston/selkäytimen taso – Tolperisoni laskee lisääntyneen mono- ja polysynaptisen refleksitoiminnan normaalille tasolle annosriippuvaisesti. Tämä vaikutus on osoitettu hyvin useissa eläinkoemalleissa.
- Keskushermoston ja retikulaarisen järjestelmän taso – Supraspinaalisen kiihdyttävän ja estävän kontrollin epätasapaino saattaa myös lisätä refleksiaktiivisuutta ja lihasjänteyttä. Tolperisoni vähentää retikulaaris-spinaalista fasilitaatiota aivorungossa, ja sen on kokeellisesti osoitettu lievittävän tehokkaasti retikulaarisen järjestelmän välittämää gammamotoneuroneihin liittyvää kipua.

Tolperisonia sisältäviä valmisteita on tällä hetkellä hyväksytty seuraavissa EU:n jäsenvaltioissa: Bulgaria, Kypros, Latvia, Liettua, Puola, Romania, Saksa, Slovakian tasavalta, Tšekin tasavalta ja Unkari.

Seuraavat käyttöaiheet on hyväksytty ainakin yhdessä jäsenvaltiossa (käyttöaiheen sanamuoto saattaa vaihdella valmistekohtaisesti):

- elimellisistä neurologisista häiriöistä johtuvan, patologisesti lisääntyneen luustolihasjen jänteyden akuutti tai krooninen hoito
- liikuntaelinten sairauksiin (esimerkiksi spondyloosiin, selkärangan nivelrikkoon, kaula- ja lannerankaoireyhtymiin, suurten nivelten nivelrikkoon) liittyvän liiallisen lihasjänteyden ja lihaskouristusten hoito
- ortopedisten ja traumatologisten leikkausten jälkeinen kuntoutus
- obliteratiivisten verisuonitautien sekä verisuonten hermotuksen häiriöistä (esimerkiksi akrosyanoosi, dysbasia angioneurotica intermittens) johtuvien oireyhtymien hoito
- Littlen tauti (diplegia spastica infantilis) ja muut aivosairauksiin liittyvät lihasjänteyshäiriöt.

Saksa aloitti 15. heinäkuuta 2011 direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn. Saksa katsoi, että useat lääkkeen markkinoille tulon jälkeen saadut ilmoitukset yliherkkyysoireyhtymistä viittaavat sellaiseen turvallisuuteen liittyvään huolenaiheeseen, joka ei ole oikeasuhteinen tehosta saatuun rajalliseen näyttöön nähden. Lääkevalmistekomiteaa pyydettiin antamaan lausunto siitä, tulisiko tolperisonia sisältävien lääkevalmisteiden ja muiden kauppanimien myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa tai tulisiko ne peruuttaa tai evätä.

Kliininen teho

Luustolihassten patologisesti lisääntyneen lihasjänteyden hoito elimellisissä neurologisissa sairauksissa

Tätä käyttöaiheetta tukee pääasiassa Stamenovan (2005) tekemä tutkimus, joka on laadultaan hyväksyttävä. Tutkimus on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu monikeskustutkimus, jossa tolperisonin osoitettiin olevan tehokas aivohalvauksesta johtuvasta lihasjäykkyydestä kärsivien potilaiden oireenmukaisessa hoidossa.

Tässä tutkimuksessa käytetty Ashworthin asteikko on validoitu mittari, joka on yleisesti hyväksytty lihasjäykkyyden kliiniseen arviointiin. Stamenovan tutkimuksessa Ashworth-asteikolla havaittu keskimääräinen paraneminen oli 32 prosenttia ITT-populaatiossa ja 42 prosenttia siinä potilasryhmässä, joka sai 300–450 mg lääkettä vuorokaudessa. Van Denburg ja muut (2008) havaitsivat, että 33 prosentin muutos Ashworth-asteikolla korreloi yhden pisteen muutosta Physician's global assessment -arviointiasteikolla, jota käytetään aivohalvauksen jälkeisen lihasjäykkyyden arvioimiseen. Tämä viittaa kliiniseen merkittävyyteen. Ashworth-asteikolla tapahtuneeseen paranemiseen liittyi myös tilastollisesti merkitsevä ero tutkijan tehosta tekemässä yleisarviossa; tämä ero oli tolperisonille suotuisa. Myös muut toissijaiset toiminnalliset parametrit (esimerkiksi muutettu Barthelin indeksi (jolla arvioidaan päivittäisiä perustoimintoja), valmius suorittaa rutiinitehtäviä ja kävelykestävyys) puolsivat johdonmukaisesti tolperisonia lumelääkkeeseen verrattuna. Tolperisoniryhmässä keskimääräinen enimmäiskävelymatka kahden minuutin kuluttua oli noin 70 metriä; lumelääkeryhmässä se oli 40 metriä.

Stamenovan tutkimuksessa potilaiden annoksia voitiin titrata 900 milligrammaan päivässä, eli vain yhtä tolperisoniryhmän alaryhmää (35 prosenttia) hoidettiin nykyisellä valmisteyhteenvedon mukaisella hyväksytyllä annoksella (150–450 mg). Tehon osalta päivittäin 450 mg:n tolperisoniannoksen saaneen alaryhmän tulokset olivat kuitenkin yhdenmukaiset koko ITT-populaation tulosten kanssa. Stamenovan tutkimusta voidaan pitää myönteisenä, sillä sen tulokset viittaavat siihen, että tolperisonin vaikutus aivohalvauksen jälkeisestä lihasjäykkyydestä kärsivien potilaiden hoidossa on kliinisesti merkittävä.

Sen sijaan ennenaikaisesti keskeytetyssä Avigen-tutkimuksessa AV650-018 (2007) ei pystytty osoittamaan minkäänlaista vaikutusta multipeliskleroosia sairastavassa populaatiossa. Väliaikaisen analyysin tulosten perusteella vaikuttaa siltä, ettei tutkimuksessa pystytty saavuttamaan tilastollista merkitsevyyttä minkään arvioidun tehon päätetapahtuman osalta.

Feherin tutkimuksessa (1985) käytettiin Rivermeadin asteikkoa, jonka validiteetti ja reliabiliteetti ovat osoittautuneet erittäin hyväksi aivohalvauspotilaiden motorisen toiminnan arvioimisessa. Vaikka tuloksia on vaikea tulkita, koska arvioinnin oikeellisuuden varmistamiseen tarvittava lumelääkekontrolliryhmää ei ole, tämä satunnaistettu kaksoissokkoutettu aktiivisesti kontrolloitu tutkimus tarjoaa kuitenkin tolperisonin tehoa tukevaa näyttöä, sillä neurologisista häiriöistä johtuvasta lihasjäykkyydestä kärsivien potilaiden liikkuvuus parani.

Melkan tutkimuksessa (1997) lihasjänteyden pienenemisen (Ashworth-asteikolla mitettuna) kanssa yhdenmukaisesti myös toiminnalliset parametrit kohenivat jatkuvasti, mikä viittaa kliiniseen merkittävyyteen. Tutkimuksessa oli kuitenkin ainoastaan potilaita, joiden jäykkyys johtui latyrismista. Latyrismiin sairastuu pääasiassa nuoria aikuisia miehiä nälänhädän aikana, eikä sitä yleensä esiinny Euroopan maissa. Sen vuoksi tämän tutkimuksen tulosten yleistäminen nykyiseen käyttöaiheeseen on kyseenalaista. Melkan tutkimuksesta voidaan katsoa saatavan lääkkeen tehoa tukevaa näyttöä ainoastaan neurologisista häiriöistä johtuvan lihasjäykkyyden hoidossa.

Yhteenvedona voidaan siis todeta, että nykyisten tietojen perusteella tolperisonin teho neurologisista häiriöistä johtuvan lihasjäykkyyden hoidossa on vaatimaton. On tärkeää muistaa, että näyttö tehosta perustuu valtaosin Stamenovan tutkimuksen tuloksiin, ja tässä tutkimuksessa tutkittiin vain aivohalvauksen jälkeisestä lihasjäykkyydestä kärsiviä potilaita.

Liikuntaelinsairauksiin liittyvän liiallisen lihaskänteyden ja lihaskouristusten hoito

Ainoassa tätä käyttöaihetta koskevassa tutkimuksessa (Pratzel 1995) tolperisonin osoitettiin olevan parempi kuin lumelääke ensisijaisten tulomuuttujien osalta. Tämä tulos saatiin käyttämällä laskentakaavassa uutta parametria, jota ei ollut määritetty ennalta vaan joka otettiin käyttöön jälkitestien tehokkuusanalyyseissa. Uudet parametrit on kuitenkin validoitava etukäteen, jos näyttö tehosta on tarkoitus johtaa tutkimuksesta. Lisäksi paineikipukynnysarvon parantumiseen ei liittynyt vastaavaa paranemista potilaiden liikkuvuudessa. Näin ollen ei voida pitää todennäköisenä, että paineikipukynnyksen paraneminen olisi voitu muuntaa kliinisesti merkittäväksi vaikutukseksi potilailla, jotka kärsivät kivuliaasta refleksien aiheuttamasta lihaskouristuksesta.

Struckin vuoden 2002 tutkimuksessa ei pystytty osoittamaan merkittävää parannusta ensisijaisessa päätetapahtumassa, ja kaksi toissijaista parametria, joiden voitiin havaita parantuneen tilastollisesti merkitsevästi, ovat subjektiivisia. Niitä ei pidetä kliinisesti merkittävinä, koska niihin ei liity kliinisesti merkitsevien parametrien, kuten kivun intensiteetin, liikkua ilmenevän kivun ja liikkuvuuden, vastaavaa paranemista. Myöskään Struckin vuoden 2004 tutkimuksessa ei voitu osoittaa merkitsevää paranemista ensisijaisessa päätetapahtumassa. Lisäksi kaikki potilaat aloittivat hoidon hyväksytyä annosta suuremmalla annoksella. Niin ikään Hodinkan vuoden 2001 tutkimuksessa ei onnistuttu osoittamaan merkittävää eroa ensisijaisessa päätetapahtumassa. Ainoa ohimenevä ero, joka oli merkitsevä, havaittiin Roland-Morrisin toimintakykyasteikolla 7. päivänä, mutta tämä ero oli hävinnyt 14. päivänä.

Näin ollen voidaan todeta, että tätä käyttöaihetta koskevasta neljästä päätutkimuksesta, jotka tulivat saataville sen jälkeen, kun ensimmäinen myyntilupa oli myönnetty, yhdessä on merkittäviä puutteita ja kolmessa muussa ei pystytty osoittamaan tehoon liittyvää vaikutusta.

Ortopedisten ja traumatologisten leikkausten jälkeinen kuntoutus

Tätä käyttöaihetta varten saatavilla olevat tiedot ovat peräisin kahdesta havaintotutkimuksesta (1986 ja 1989). Niihin osallistui yhteensä 166 potilasta, joille annettiin 450 mg tolperisonia päivittäin muutaman viikon ajan. Kummassakin tutkimuksessa tolperisonia annettiin hyvin heterogeeniselle populaatiolle erään kuntoutusohjelman osana, joten tolperisonin vaikutusta ei voida erottaa muista hoidoista. Tämän vuoksi nämä tiedot eivät tue tehoon liittyvää näyttöä tässä nimenomaisessa käyttöaiheessa.

Obliteratiivisten verisuonitautien sekä verisuonten hermoutuksen häiriöistä johtuvien oireyhtymien hoito

Tolperisonin tehosta tässä käyttöaiheessa on hyvin rajallisesti tietoa. Hyvien kliinisten tutkimustapojen mukaisia tutkimuksia ei ole; on yksi aktiivisesti kontrolloitu tutkimus ja muutama havaintotutkimus. Aktiivisesti kontrolloitu tutkimus oli avoin tutkimus, jossa käytettiin pentoksifylliiniä verrokkina. Tähän tutkimukseen osallistui yhteensä 70 potilasta.

Littlen tauti ja muut aivosairauksiin liittyvät lihaskänteyshäiriöt

Tolperisonin tehosta tässä käyttöaiheessa on hyvin rajallisesti tietoa. Ainoat tutkimukset ovat havaintotutkimuksia, ja niiden tutkimuspopulaatio on heterogeeninen ja ne sisältävät poikkeuksellisen rajallisesti tietoa.

Parenteraalinen lääkemuoto

On olemassa muutamia tutkimuksia, joissa käytettiin parenteraalista lääkemuotoa. Nämä ovat enimmäkseen havaintotutkimuksia, ja niistä on saatavilla erittäin rajallisesti dokumentaatiota. Ainoat löydetty kaksoissokkoutetut lumelääkekontrolloidut tutkimukset, joissa käytettiin parenteraalisesti annosteltavaa tolperisonia ja hyväksyttäviä menetelmiä, toteutettiin sellaisissa käyttöaiheissa, joiden osalta tehoa ei ole osoitettu ja joissa tuotetta ei ole hyväksytty käytettäväksi, tai joissa oli vain hyvin vähän potilaita tutkitun käyttöaiheen osalta. Annostussuosituksia tukevia tietoja ei toimitettu.

Kliininen turvallisuus

Kuolemaan johtaneita yliherkkyytapauksia ei ole ilmoitettu, mutta kaikista tolperisonista ilmoitetuista tapauksista noin 10 prosentin katsottiin olevan hengenvaarallisia. Yliherkkyyreaktioiden osuus on yli puolet lääkkeen valmistajan tietokantaan tehdyistä spontaaneista haittavaikutusilmoituksista.

Elinjärjestelmittäin ilmoitetut haittavaikutukset koskevat seuraavia luokkia: ruoansulatuselimistö, yleisoireet, antopaikassa todettavat haitat ja hermosto. Spontaani ilmoitusten analyysin perusteella vaikuttaa siltä, että yliherkkyyreaktiot ovat yleisempiä naisilla ja potilailla, joilla on tai on ollut allerginen sairaus tai jotka käyttävät tulehduskipulääkkeitä tai muita kipulääkkeitä samanaikaisesti. Tolperisoniin liittyvän kausaalisen suhteen arvioitiin olevan ainakin mahdollinen 90 prosentissa kaikista yliherkkyyreaktioista.

Spontaani ilmoitusten ja tutkimuksista peräisin olevien ilmoitusten välillä on eroavuuksia. Toimitetuissa tutkimuksissa oli vain vähän ilmoituksia havaituista yliherkkyyreaktioista, mutta niiden osuus on yli puolet kaikista spontaaneista ilmoituksista. Yliherkkyys voi olla merkittävä haittatapahtuma, ja tapauksia, joihin liittyi anafylaktisia reaktioita / anafylaktinen sokki, on ilmoitettu. Nykyisin hyväksytyt valmistetiedot eivät tunnu kuvaavan tätä riskiä riittävästi, eikä siitä tiedoteta potilaille, jotta he osaisivat tunnistaa yliherkkyyden oireet varhain. Todettakoon myös, että ilmoitusten määrä Saksassa vaikuttaa olevan huomattavasti suurempi kuin myyntiluvan haltijan tietokannasta laskettujen ilmoitusten.

Tolperisoniin liittyvän yliherkkyyden mekanisme ei tunneta. Erään hypoteesin mukaan tolperisonin metaboliitit aktivoivat hapteenimuodostelmina potilaan immuunijärjestelmän proteiinien kovalenttisen modifikaation kautta. Toisen hypoteesin mukaan se johtuu rakenteellisesta samankaltaisuudesta paikallispuudutusaine lidokaiinin kanssa.

Asianmukaisten tietojen puuttumisen vuoksi pitäviä päätelmiä munuaisten tai maksan toimintaan kohdistuvista vaikutuksista ei voida tehdä, vaikka olemassa olevat tiedot eivät sinänsä anna aihetta huoleen.

Valmisteyhteenvedon tiedoissa yhteisvaikutuksista, vaikutuksista ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn sekä aterian vaikutuksista farmakokineettisiin parametreihin ei ollut otettu huomioon uusimpia käytettävissä olevia tietoja. Lisäksi todettiin, että kaikkien valmisteiden valmistetiedoissa ei mainittu haittavaikutuksia ”sekavuus” ja ”liikahikoilu” ja että valmistetiedot olisi yhtenäistettävä.

Tiedetään hyvin, että lääkevalmisteen turvallisuusprofiili saattaa vaihdella lääkemuodon mukaan. Koska yliherkkyys on kuitenkin vaikuttavaan aineeseen eikä niinkään lääkemuotoon liittyvä ominaisuus, suun kautta otettavista valmisteista määritetyt huolenaiheet ovat oleellisia myös parenteraalisten valmisteiden kannalta. Yritystä, joka on käsiteltävänä olevan lääkkeen myyntilupien haltija, pyydettiin toimittamaan kaikki saatavilla olevat tiedot, jotka tukevat lääkkeen turvallisuutta ja annostussuosituksia. Olennaisia tietoja ei kuitenkaan toimitettu arvioitavaksi, koska myyntiluvan haltija katsoi itse, että tiedot eivät riitä sen osoittamiseen, että hyödyt ovat suuremmat kuin riskit, ja ehdotti, että parenteraalisten valmisteiden myyntiluvat perutaan.

Johtopäätökset

Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot tolperisonin turvallisuudesta ja tehosta.

Kuolemaan johtaneita yliherkkyytapauksia ei ole ilmoitettu, mutta kaikista tolperisonista ilmoitetuista tapauksista noin 10 prosentin katsottiin olevan hengenvaarallisia. Yliherkkyyreaktioiden osuus on yli puolet lääkkeen valmistajan tietokantaan tehdyistä spontaaneista haittavaikutusilmoituksista.

Elinjärjestelmittäin ilmoitetut haittavaikutukset koskevat seuraavia luokkia: ruoansulatuselimistö, yleisoireet, antopaikassa todettavat haitat ja hermosto. Spontaani ilmoitusten analyysin perusteella vaikuttaa siltä, että yliherkkyyreaktiot ovat yleisempiä naisilla ja potilailla, joilla on tai on ollut allerginen sairaus tai jotka käyttävät tulehduskipulääkkeitä tai muita kipulääkkeitä samanaikaisesti.

Tolperisoniin liittyvän kausaalisen suhteen arvioitiin olevan ainakin mahdollinen 90 prosentissa kaikista yliherkkyysoireista.

Spontaaniin ilmoitusten ja tutkimuksista peräisin olevien ilmoitusten välillä on eroavuuksia. Toimitetuissa tutkimuksissa oli vain vähän ilmoituksia havaituista yliherkkyysoireista, mutta niiden osuus on yli puolet kaikista spontaaneista ilmoituksista. Yliherkkyys voi olla merkittävä haittatapahtuma, ja tapauksia, joihin liittyy anafylaktisia reaktioita / anafylaktinen sokki, on ilmoitettu. Vaikuttaa siltä, että nykyisin hyväksytyissä valmistetiedoissa tätä riskiä ei kuvata riittävästi eikä siitä tiedoteta potilaille, jotta yliherkkyysoireet osattaisiin tunnistaa varhain. Todettakoon myös, että ilmoitusten määrä Saksassa tuntuu olevan huomattavasti suurempi kuin myyntiluvan haltijan tietokannasta laskettujen ilmoitusten.

Koska tietoa ei ole riittävästi, pitäviä päätelmiä munuaisten tai maksan toimintaan kohdistuvista vaikutuksista ei voida tehdä, vaikka olemassa olevat tiedot eivät sinänsä anna aiheutta huoleen.

Tolperisoniin liittyvän yliherkkyyden mekanismia ei tunneta. On esitetty esimerkiksi hypoteesi rakenteellisesta samankaltaisuudesta paikallispuudutusaine lidokaiinin kanssa, joten ristireaktioiden riski on kuvattava valmistetiedoissa yhdenmukaisesti. Valmistetiedot on myös päivitettävä siten, että kaikissa valmisteissa on yhtenäiset ja päivitetty tiedot yhteisvaikutuksista, vaikutuksista ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita, aterian vaikutuksesta biologiseen hyötyosuuteen, munuaisten tai maksan toimintaan kohdistuvista vaikutuksista sekä haittavaikutuksista.

Tehon osalta olemassa olevat tiedot viittaavat tolperisonin vaatimattomaan tehoon neurologisten häiriöiden aiheuttaman lihasjäykkyyden hoidossa. On kuitenkin tärkeää muistaa, että näyttö tehosta perustuu valtaosin Stamenovan tutkimuksen tuloksiin, jossa tutkittiin vain aivohalvauksen jälkeisestä lihasjäykkyydestä kärsiviä potilaita.

Saatavilla on oleellisia tutkimuksia myös liikuntaelinsairauksiin liittyvästä käyttöaiheesta, mutta suurimmassa osassa niistä valmisteen tehoa ei voitu osoittaa. Tämän käyttöaiheen osalta ainoa tutkimus, jonka tulos on myönteinen, sisältää merkittäviä metodologisia puutteita, joiden vuoksi valmisteen tehosta ei voida tehdä minkäänlaisia päätelmiä.

Muiden käyttöaiheiden (ortopedisten tai traumatologisten leikkausten jälkeinen kuntoutus, obliteratiivisten verisuonisairauksien sekä verisuonten hermotuksen heikkenemisestä johtuvien oireyhtymien hoito sekä Littlen tauti ja muut aivosairauksiin liittyvät lihasjänteyshäiriöt) osalta näyttö tehosta on erittäin rajallista. Pääosin näyttö perustuu pieniin tutkimuksiin, joiden tutkimussuunnitelma on riittämätön ja joiden tutkimuspopulaatio on heterogeeninen. Sen vuoksi katsotaan, ettei valmisteen tehoa näissä käyttöaiheissa ole osoitettu. Tältä osin lääkevalmistekomitea pani merkille, että niiden valmisteiden, joiden osalta nämä käyttöaiheet ovat hyväksytyjä, myyntiluvan haltija katsoi, että näyttö tehosta ei riitä osoittamaan valmisteeseen liittyvien riskien oikeasuhteisuutta, ja ehdotti, että käyttöaiheet poistetaan valmistetiedoista.

Kaikkien tolperisonin turvallisuudesta ja tehosta saatavien tietojen perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että yliherkkyyden riski on merkittävämpi kuin tähän mennessä määritetty riski ja että osoitetut kliiniset hyödyt ovat sen vuoksi riskejä suuremmat ainoastaan rajoitetussa käyttöaiheessa *aikuisten aivohalvauksen jälkeisen lihasjäykkyyden oireenmukainen hoito*.

Tiedetään hyvin, että lääkevalmisteen turvallisuusprofiili saattaa vaihdella lääkemuodon mukaan. Koska yliherkkyys on kuitenkin vaikuttavaan aineeseen eikä niinkään lääkemuotoon liittyvä ominaisuus, suun kautta otettavista valmisteista määritetyt huolenaiheet ovat oleellisia myös parenteraalisten valmisteiden kannalta. Yritystä, joka on näiden myyntilupien haltija, pyydettiin toimittamaan kaikki saatavilla olevat tiedot, jotka tukevat lääkkeen turvallisuutta ja annostussuosituksia. Olennaisia tietoja ei kuitenkaan toimitettu arvioitavaksi, koska myyntiluvan haltija katsoi itse, että tiedot ovat riittämättömät sen osoittamiseen, että hyödyt ovat suuremmat kuin riskit, ja ehdotti, että parenteraalisten valmisteiden myyntiluvat perutaan.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävän kirjeen (DHPC), jossa tiedotetaan tämän arvioinnin tuloksesta.

Hyöty-riskisuhde

Komitea katsoi, että tolperisonia sisältävien suun kautta otettavien valmisteiden hyöty-riskisuhde on suotuista normaaleissa käyttöolosuhteissa ainoastaan aikuisten aivohalvauksen jälkeisen lihasjäykkyyden oireenmukaiseen hoidossa edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset.

Lisäksi komitea katsoi, ettei tolperisonia sisältävien parenteraalisten valmisteiden riski-hyötysuhde ole suotuista, ja suosittelee, että niiden myyntiluvat peruutetaan.

Uudelleenarviointimenettely

Sen jälkeen, kun lääkevalmistekomitean lausunto ja suositukset oli hyväksytty kesäkuussa 2012, Gedeon Richter PLC ja PP Nature Balance Lizenz GmbH esittivät uudelleenarviointipyyntö, koska niiden mielestä oli riittävästi tietoa tukemaan tehoa käyttöaiheessa ”*liikuntaelinsairauksiin liittyvän liiallisen lihasjänteyden ja lihaskouristusten hoito*”. Myyntiluvan haltijat olivat myös erimielisiä lääkevalmistekomitean tolperisonin turvallisuusprofiilista tekemästä arviosta. Gedeon Richter PLC ehdotti, että käyttöaiheeksi rajattaisiin ”*lihaskouristusten lyhytaikainen hoito aikuisilla potilailla, joilla on äkillinen määrittelemätön alaselän kipu*” ja hoidon kestoksi enintään seitsemän päivää.

Lääkevalmistekomitea arvioi uudelleen tiedot tehosta asianomaisessa käyttöaiheessa. Komitea arvioi uudelleen erityisesti neljä yhdistettyä analyysia (Alken-2005, Farkas-2011, Varga-2011a ja Varga-2011b) satunnaistetuista kliinisistä tutkimuksista (Pratzel 1995, Struck 2002 ja Struck 2004) ja pyysi biometriaa käsittelevää työryhmää (BSWP) antamaan näkemyksensä yhdistetyistä analyysitiedoista. Lääkevalmistekomitea pani merkille BSWP:n arvion ja totesi, että yhdistetyissä analyyseissa käytetyn tilastomenetelmän asianmukaisuudesta oli vakavia epäilyjä lähinnä siksi, että analyysit pohjautuivat kiinteiden vaikutusten malleihin ilmeisestä heterogeenisyydestä huolimatta, mutta erityisesti siksi, että pääasialliset perusteet näytön hylkäämiselle liittyivät siihen, ettei komitean *Huomioon otettavia näkökohtia* sisältäneessä asiakirjassa (CPMP/EWP/2330/99) määritellyjä keskeisiä kriteerejä ollut noudatettu. Tämän seurauksena lääkevalmistekomitea totesi, ettei minkään sille esitetyn yhdistetyn analyysin voitu katsoa tukevan näyttöä tolperisonin tehosta ”*liikuntaelinsairauksiin liittyvän liiallisen lihasjänteyden ja lihaskouristusten hoidossa*” eikä ehdotetussa rajoitetussa käyttöaiheessa.

Lääkevalmistekomitea kuuli myös neurologian tieteellistä neuvoa-antavaa ryhmää (SAG). SAG ilmoitti, että sen mielestä neljän yhdistetyn analyysin tulokset eivät tukeneet tolperisonin tehoa. Yleisesti ottaen SAG katsoi, ettei analyysejä ollut tehty asianmukaisesti eikä toimitettujen tietojen perusteella voinut arvioida, miten erilaiset populaation ja hoidon ominaisuudet oli otettu huomioon analyyseissä. SAG oli myös sitä mieltä, ettei tolperisonin tehosta voinut tehdä mitään johtopäätöksiä eikä mitään sellaista erityistä potilasryhmää voinut yksilöidä, joka hyötyisi enemmän hoidosta tolperisonilla kuin muista hoidoista.

Lääkevalmistekomitea tarkasteli myös hiljattain tehtyä meta-analyysiä, joka esitettiin lokakuussa 2012 pidetyssä suullisessa käsittelyssä, mutta siinä huolta herättivät analyysin menetelmä ja mukaan otettujen yksittäisten tutkimusten laatu, joten komitea katsoi, ettei meta-analyysi tarjonnut mitään lisätukea tolperisonin teholle. Lääkevalmistekomitea myös pani merkille myyntiluvan haltijan ehdotuksen kliinisen tutkimuksen tekemisestä lisänäytön saamiseksi tolperisonin tehosta ehdotetussa alaselän kipuun rajoittuvassa käyttöaiheessa lausuntopyyntömenettelyn jälkeisenä sitoumuksena sekä siihen liittyvän luonnoksen tutkimustiivistelmäksi. Komitea kuitenkin katsoi, ettei ehdotettu tutkimus riittänyt tuomaan pitävää näyttöä tolperisonin mahdollisesta tehosta ehdotetussa käyttöaiheessa, etenkin ehdotetun hoidon lyhyen keston vuoksi.

Tolperisonin turvallisuuden osalta lääkevalmistekomitea kävi läpi saatavilla olevat turvallisuustiedot ja pitäytyi aiemmassa päätelmässään, jonka mukaan tolperisoniin liittyi riski yliherkkyysoireista,

kun tietojen mukaan 10 prosenttia kaikista ilmoitetuista yliherkkyystapauksista oli ollut hengenvaarallisia. Kausaalinen suhde tolperisoniin arvioitiin vähintään mahdolliseksi 90 prosentissa kaikista yliherkkyysreaktioista.

Kaikkien tolperisonin turvallisuudesta ja tehosta saatavilla olevien tietojen perusteella ja BSWP:n ja SAG:n lausunnot huomioon ottaen lääkevalmistekomitea vahvisti alkuperäisen päätelmänsä, jonka mukaan yliherkkyysriski on merkittävämpi kuin ensimmäisen myyntiluvan myöntämisen aikaan oli määritelty ja näin ollen käyttöaiheessa ”*liikuntaelinsairauksiin liittyvän liiallisen lihasjänteyden ja lihaskouristusten hoito*” samoin kuin rajoitetussa käyttöaiheessa ”*lihaskouristusten lyhytaikainen hoito aikuisilla potilailla, joilla on äkillinen määrittelemätön alaselän kipu*” tolperisonin riskit ovat suuremmat kuin sen hyödyt.

Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että tolperisonia sisältävien suun kautta otettavien valmisteiden hyöty-riskisuhde on normaaleissa käyttöolosuhteissa suotuisa ainoastaan aikuisten aivohalvauksen jälkeisen lihasjäykkyyden oireenmukaisessa hoidossa edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset.

Perusteet myyntiluvan ehtojen muuttamiselle tai peruuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- komitea piti yliherkkyysreaktioiden riskiä aiemmin määritettyä riskiä merkittävämpänä;
- komitea katsoo, että näyttö tolperisonin kliinisesti merkittävästä tehosta nykyisin hyväksytyissä käyttöaiheissa on erittäin rajallista, minkä vuoksi potilaille mahdollisesti koitua hyöty on tunnistettua riskiä suurempi näissä käyttöaiheissa;
- komitea toteaa, että tolperisonin kliinisesti merkittävästä tehosta on näyttöä aikuisten aivohalvauksen jälkeisen lihasjäykkyyden oireenmukaisessa hoidossa;
- komitea katsoi, että tolperisonia sisältävien suun kautta otettavien valmisteiden hyöty-riskisuhde normaaleissa käyttöolosuhteissa
 - on suotuisa aikuisten aivohalvauksen jälkeisen lihasjäykkyyden oireenmukaisessa hoidossa
 - ei ole suotuisa liikuntaelinsairauksiin liittyvän liiallisen lihasjänteyden ja lihaskouristusten hoidossa
 - ei ole suotuisa ortopedisten ja traumatologisten leikkausten jälkeisessä kuntoutuksessa
 - ei ole suotuisa obliteratiivisten verisuonitautien eikä verisuonten hermotuksen häiriöistä johtuvien oireyhtymien hoidossa
 - ei ole suotuisa Littlen taudin eikä muiden aivosairauksiin liittyvien lihasjänteyshäiriöiden hoidossa.
- Lisäksi komitea katsoi, että koska olennaisia tietoja hyväksytyjen annossuosituksen tehon tukemiseksi ei ole, tolperisonia sisältävien parenteraalisten valmisteiden mahdollinen hyöty on pienempi kuin yliherkkyuden tunnistettu riski.

Näin ollen komitea katsoi, että tolperisonia sisältävien suun kautta otettavien valmisteiden hyöty-riskisuhde on suotuisa normaaleissa käyttöolosuhteissa ainoastaan aikuisten aivohalvauksen jälkeisen lihasjäykkyyden oireenmukaisessa hoidossa edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset.

Lisäksi komitea katsoi, ettei tolperisonia sisältävien parenteraalisten valmisteiden riski-hyötysuhde ole suotuisa, ja suosittelee sen vuoksi niiden myyntilupien peruuttamista.

Lääkevalmistekomitea suosittelee siis direktiivin 2001/83/EY 32 artiklan 4 kohdan d alakohdan mukaisesti seuraavaa:

- Niiden liitteessä I määriteltyjen suun kautta otettavien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan, joita koskevat valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen kohdat esitetään lausunnon liitteessä III.
- Liitteessä I määriteltyjen parenteraalisten lääkevalmisteiden myyntiluvat peruutetaan.

Myyntilupia koskevat ehdot esitetään liitteessä IV.

Eriävät kannat on liitetty tähän lausuntoon.