



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. jaanuar 2013
EMA/673365/2012 rev. 1
EMA/H/A-31/1311

Teave tolperisooni sisaldavate ravimite kohta

Muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase menetluse tulemused

Euroopa Ravimiamet lõpetas 21. juunil 2012 tolperisooni ohutuse ja efektiivsuse hindamise. Euroopa Ravimiameti inimravimite komitee järeldas, et suukaudselt manustatavate tolperisooni sisaldavate ravimite kasulikkus on suurem kui nendega kaasnevad riskid, aga nende kasutamist tuleb piirata üksnes insuldijärgse spastilisuse (lihaskõvumise) raviga täiskasvanutel. Peale selle soovitas inimravimite komitee tühistada süstitavate tolperisooni sisaldavate ravimite müügiload kogu Euroopa Liidus.

Pärast taasläbivaatamist kinnitas inimravimite komitee 18. oktoobril 2012 antud soovitused.

Mis on tolperisoon?

Tolperisoon on lihaskõõlastaj. Tolperisooni sisaldavaid ravimeid müüakse juba 1960. aastatest mitmes Euroopa Liidu riigis erinevate haigusseisundite põhjustatud lihasspasmide (tahtmatud lihaskõõlastused) ja spastilisuse raviks. Nimetatud haigusseisundid on neuroloogilised haigused (pea- ja seljaajuga seotud haigused, näiteks *sclerosis multiplex*), lokomotoorsed haigused (selgroo ja suurte liigestega, näiteks puusaliigesega seotud haigused), vaskulaarsed haigused (veresoontega seotud haigused), Little'i tõbi (tuntud ka nimetuse alla tserebraalparalüüs; see on harvaesinev ajuhaigus, mille korral esineb kahjustus nendes aju piirkondades, mis kontrollivad liigutusi). Tolperisooni kasutatakse ka kirurgiliste operatsioonide järgses taastusravis.

Tolperisooni täpne toimemehhanism ei ole teada, aga arvatakse, et see toimib pea- ja seljaajus, vähendades närviimpulsside, mis kutsuvad esile lihaskõõlastusi ja muudavad need jäigaks. Arvatakse, et tolperisoon aitab lihaste jäikust leevendada just närviimpulsside vähendamise teel.

Tolperisooni sisaldavaid ravimeid turustatakse tablettide ja/või süstelahusena erinevate kaubanduslike nimetuste all Bulgaarias, Küprosel, Tšehhi Vabariigis, Saksamaal, Ungaris, Lätis, Leedus, Poolas, Rumeenias ja Slovakkias.

Miks tolperisooni sisaldavad ravimid läbi vaadati?

Et tolperisooni sisaldavad ravimid on välja töötanud erinevad ravimifirmad ja ravimite müügiload on Euroopa Liidus välja antud riiklike menetluste alusel, siis kasutatakse neid eri riikides erinevate haigusseisundite raviks. Saksamaal ei ole heaks kiidetud mitmed näidustused, mis on heaks kiidetud teistes riikides, sest Saksamaa ravimiamet leidis, et tolperisooni efektiivsus nendel näidustustel ei ole



tõendatud. Peale selle on Saksmaal turustamisjärgselt teatatud paljudest ülitundlikkusreaktsioonidest (allergilistest reaktsioonidest) tolperisooni suhtes. Seetõttu otsustas Saksamaa ravimiamet, et kõigil heakskiidetud näidustustel tuleb läbi viia tolperisooni täielik kasulikkuse ja riski tasakaalu hindamine. 15. juulil 2011 palus Saksamaa ravimiamet inimravimite komiteelt arvamust tolperisooni sisaldavate ravimite müügilubade säilitamise, muutmise, peatamise või tühistamise kohta kogu Euroopa Liidus.

Mis andmed inimravimite komitee läbi vaatas?

Inimravimite komitee tutvus andmetega tolperisooni suukaudsete ja süstitavate ravimvormide efektiivsuse kohta erinevatel näidustustel, sealhulgas avaldatud kliiniliste uuringute andmete ning erinevate uuringute analüüsidega. Andmed esitasid tolperisooni sisaldavaid ravimeid tootvad ettevõtted. Peale selle vaatas inimravimite komitee läbi olemasolevad turustamisjärgsed andmed spontaansete kõrvalnähtude teadete kohta.

Mis olid inimravimite komitee järeldused?

Inimravimite komitee märkis, et enamik suukaudse tolperisooniga läbi viidud uuringutest on toimunud 1960. ja 1970. aastatel ega vasta tänapäevastele standarditele. Olemasolevad andmed tolperisooni sisaldavate ravimite kasutamise kohta lokomotoorsete haiguste, vaskulaarsete haiguste ja Little'i tõve korral ning kirurgilistest operatsioonidest taastumisel on piiratud ega ole veenvad. Vastuvõetava kvaliteediga uuring oli läbi viidud üksnes neuroloogilistest haigustest tingitud spastilisuse ravis, mis näitas spastilisuse mõõdukat 32%-list vähenemist suukaudse tolperisooni rühmas võrreldes 14%-lise vähenemisega platseeborühmas (näiva ravimi rühmas). Samas olid nimetatud uuringusse kaasatud üksnes insuldijärgse spastilisusega täiskasvanud patsiendid.

Tolperisooni ohutuse osas märkis inimravimite komitee, et enam kui pooled tolperisooni spontaansete kõrvalnähtude teadetest olid seotud ülitundlikkusreaktsioonidega, samas kui kliinilistes uuringutes, millel põhines tolperisooni müügiluba, oli teatatud üksnes vähestest ülitundlikkusreaktsiooni juhtudest. Seetõttu soovitas inimravimite komitee ajakohastada ravimiteavet mainitud riski osas ja lisada sellesse hoiatuse ülitundlikkuse nähtude kohta.

Seetõttu otsustas inimravimite komitee olemasolevate andmete hindamise alusel ja arvestades ülitundlikkusreaktsioonide varem arvatust suuremat tekkeriski, et suukaudsete tolperisooni sisaldavate ravimite kasulikkus on suurem kui sellega kaasnevad riskid üksnes insuldijärgse spastilisuse ravis täiskasvanud patsientidel. Arvestades andmete vähesust süstitava tolperisooni ohutuse ja annustamissoovituste kohta, otsustas inimravimite komitee, et antud ravimvormi kasulikkus ei ole suurem kui sellega kaasnevad kindlakstehtud riskid, mistõttu süstimise teel manustatavate tolperisooni sisaldavate ravimite müügiload tuleb tühistada.

Inimravimite komitee kinnitas ülaltoodud järeldusi ka pärast arvamuse taasläbivaatamist. Muudetud teave arstidele ja patsientidele on [siin](#).

Mis on soovitused patsientidele?

- Patsiendid peavad arvestama, et suukaudse tolperisooni kasulikkus on suurem kui sellega kaasnevad riskid üksnes insuldijärgse spastilisuse ravis täiskasvanud patsientidel.
- Patsiendid, kes kasutavad käesoleval ajal tolperisooni mõnel muul näidustusel või kes kasutavad süstitavat tolperisooni, peavad järgmisel visiidil arutama oma arstiga võimalust üle minna alternatiivsele ravile.
- Patsiendid peavad meeles pidama, et ülitundlikkuse sümptomid võivad olla punetus, lööve, tugev nahasügelus (koos nahapinnast kõrgemate kupladega), hingeldamine, hingamisraskused,

neelamisraskused, kiirenenud südametegevus, madal vererõhk ja järsk vererõhu langus. Mis tahes eespool nimetatud sümptomi tekkimisel peavad patsiendid lõpetama tolperisooni kasutamise ja pöörduma oma arsti poole.

- Mis tahes küsimuste korral peavad patsiendid pöörduma oma arsti või apteekri poole.

Mis on soovitusel arstidele?

- Arstidele antakse teada, et suukaudse tolperisooni näidustust on piiratud üksnes insuldijärgse spastilisuse raviga täiskasvanud patsientidel. Arstid peavad lõpetama tolperisooni väljakirjutamise mis tahes muudel näidustustel
- Samuti antakse arstidele teada, et süstitavat tolperisooni ei tohi enam Euroopa Liidus kasutada.
- Patsientidele tuleb teatada ülitundlikkusreaktsioonide tekkevõimalusest ravi ajal tolperisooniga. Ülitundlikkusreaktsiooni sümptomite ilmnemisel tuleb ravi kohe katkestada.

Euroopa Komisjon tegi sellel arvamusel põhineva otsuse 21. jaanuaril 2013.