

II pielikums

**Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņām
(*perorālajām zāļu formām*)**

un

reģistrācijas apliecību atsaukšanai (*parenterālajām zāļu formām*)

Zinātniskie secinājumi

Tolperizonu saturošo zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Tolperizons ir centrālas darbības miorelaksants, ko pirmo reizi sintezēja 1956. gadā, un klīniskajā praksē izmanto kopš 1960. gadiem. Precīzs darbības mehānisms pilnībā nav zināms. Tam piemīt augsta afinitāte pret nervu audiem, visaugstāko koncentrāciju sasniedzot smadzeņu stumbrā, muguras smadzenēs un perifēro nervu audos. Tolperizona ķīmiskā struktūra ir līdzīga lidokaīnam, un, līdzīgi lidokaīnam, tolperizonam piemīt membrānu stabilizējoša darbība. Tolperizons samazina kalcija ieplūšanu caur izolēta nerva membrānu no devas atkarīgā veidā, tādējādi samazinot darbības potenciālu amplitūdu un biežumu. Turklāt ir pierādīta inhibējoša ietekme uz voltāžas atkarīgajiem Ca^{2+} kanāliem, kas liecina, ka līdztekus membrānu stabilizējošai iedarbībai tolperizons varētu samazināt arī mediatoru atbrīvošanos. Tolperizons iedarbojas trīs līmeņos:

- perifērā līmenī – stabilizē neironu membrānu, un tā rezultātā nomāc darbības potenciālu amplitūdu un biežumu. Tas spēj nomākt sāpju inducētus patoloģiskus perifēros impulsus, kas var radīt dažādus motoros un veģetatīvos refleksus, kas var izraisīt paaugstinātu muskuļu tonusu;
- centrāli-spinālā līmenī – tolperizons no devas atkarīgā veidā pazemina motoro un polisinaptisko refleksu paaugstināto aktivitāti līdz fizioloģiskam līmenim. Šī iedarbība ir ļoti pierādīta vairākos dzīvnieku modeļos;
- centrāli-retikulārā līmenī – arī supraspinālās aktivējošās un nomācošās kontroles traucējumi var izraisīt paaugstinātu refleksu aktivitāti un paaugstinātu muskuļu tonusu. Tolperizons pazemina retikulospinālo aktivāciju smadzeņu stumbrā un ir izrādījies efektīvs, mazinot eksperimentāli izraisītu retikulāras izcelsmes gamma-rigoru.

Tolperizonu saturošas zāles pašlaik ir reģistrētas šādās ES valstīs: Bulgārija, Čehijas Republika, Vācija, Kipra, Latvija, Lietuva, Ungārija, Polija, Rumānija un Slovākija.

Šādas indikācijas ir reģistrētas vismaz vienā dalībvalstī (indikāciju formulējums dažādām zālēm var mainīties):

- patoloģiski paaugstināta skeleta muskuļu tonusa īslaicīga vai ilgstoša ārstēšana organisku neiroloģisku traucējumu gadījumā;
- balsta un kustību aparāta slimību (piemēram, spondilozes, spondilartrozes, cervikālā un lumbālā sindroma, lielo locītavu artrozes) izraisīta muskuļu hipertonusa un muskuļu spazmu ārstēšana;
- rehabilitācija pēc ortopēdiskas un traumatoloģiskas operācijas;
- obliterējošas asinsvadu slimības, kā arī sindromu, kas attīstās pavājinātas asinsvadu inervācijas dēļ (piemēram, akrocianozes, *dysbasia angioneurotica intermittens*), ārstēšana;
- Litla slimība (zīdaiņu spastiskā displeģija) un citas ar distoniju saistītas encefalopātijas.

2011. gada 15. jūlijā Vācija ierosināja pārskatīšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu ar papildinājumiem. Vācija uzskatīja, ka pēcreģistrācijas periodā saņemtie daudzie ziņojumi par paaugstinātas jutības reakcijām liek bažīties par zāļu drošumu, kas nav atsverams ar ierobežotajiem pierādījumiem par efektivitāti. Tādēļ tika pieprasīts CHMP atzinums par to, vai tolperizonu saturošu zāļu un sinonīmisku nosaukumu zāļu reģistrācijas apliecības ir jāatstāj spēkā, jāmaina, jāaptur vai jāatsauc.

Klīniskā efektivitāte

Patoloģiski paaugstināta skeleta muskuļu tonusa ārstēšana organisku neiroloģisku traucējumu gadījumā

Šo indikāciju galvenokārt atbalsta Stamenova (2005) pētījums, kura kvalitāte ir pieņemama. Šajā nejaušinātajā, dubultmaskētajā, placebo kontrolētajā daudzcentru pētījumā tika pierādīta tolperizona efektivitāte, simptomātiski ārstējot pacientus ar spasticitāti pēc smadzeņu insulta.

Šajā pētījumā izmantotā Ešvorta (*Ashworth*) skala ir apstiprināts instruments, kas parasti ir pieņemams spasticitātes pakāpes klīniskajai novērtēšanai. Stamenova pētījumā konstatētā Ešvorta punktu uzlabošanās bija 32 % kopējā ārstēšanai paredzētajā ITT (*intention-to-treat*) populācijā un 42 % pacientu apakšgrupā, kuri saņēma 300–450 mg/dienā. *Van Denburg et al.* (2008) konstatēja 33 % izmaiņas Ešvorta skalā korelācijā ar 1 punkta izmaiņām vispārējā veselības stāvokļa novērtējumā (*Physician's global assessment score*) pacientiem ar pēcinsulta spasticitāti, kas liecina par klīnisku nozīmīgumu. Ešvorta skalas rādītāju uzlabošanos pavadīja vispārējā efektivitātes novērtējuma statistiski nozīmīgas atšķirības par labu tolperizonam. Citi funkcionālie papildu parametri (piemēram, modificētais Bartela indekss (novērtējot ikdienas aktivitātes), spēja veikt ikdienas aktivitātes un izturība staigājot) liecināja, ka tolperizons ir ievērojami pārāks par placebo. Vidējais maksimālais noietais attālums divas minūtes pēdējās vizītes laikā bija apmēram 70 metru tolperizona grupā un 40 metru placebo grupā.

Stamenova pētījumā devu varēja titrēt līdz 900 mg dienā, tādēļ tikai pacientu tolperizona apakšgrupa (35 %) tika ārstēta ar pašreizējā zāļu apraksta apstiprināto devu diapazonu (150–450 mg). Tomēr efektivitātes rezultāti apakšgrupā, ko ārstēja ar tolperizona dienas devu līdz 450 mg/dienā, bija savienojami ar rezultātiem visā ITT populācijā. Tātad Stamenova pētījumu var novērtēt kā pozitīvu pētījumu, kura rezultāti liecina par klīniski nozīmīgu tolperizona iedarbību, ārstējot pacientus ar spasticitāti pēc smadzeņu insulta.

Toties priekšlaikus pārtrauktajā Avigena pētījumā AV650-018 (2007) neizdevās pierādīt iedarbīgumu multiplās sklerozes populācijā. Starpposmu analīzes rezultāti liecināja, ka neizdevās sasniegt statistisku nozīmīgumu nevienā no novērtētajiem efektivitātes parametriem.

Fehera pētījumā (1985) tika izmantota Rivermīda (*Rivermead*) skala, kas tikusi novērtēta kā ļoti pamatota un ticama, novērtējot motorisko funkciju insulta pacientiem. Kaut gan rezultāti ir grūti interpretējami placebo kontroles grupas trūkuma dēļ, kas dotu iespēju apstiprināt novērtējuma pareizību, šis nejaušinātais, dubultmaskētais, aktīvi kontrolētais pētījums sniedz papildu pierādījumus par tolperizona efektivitāti attiecībā uz pārvietošanās spējas uzlabošanos pacientiem ar neiroloģisku traucējumu izraisītu spasticitāti.

Melka pētījumā (1997) muskuļu tonusa pazemināšanās (mērot pēc Ešvorta skalas) noritēja ar funkcionālo parametru pastāvīgu uzlabošanos, kas liecina par klīnisku nozīmīgumu. Tomēr tajā bija iekļauti tikai pacienti ar neirolatirisma izraisītu spasticitāti. Neirolatirisms galvenokārt skar jaunus vīriešus bada laikā un parasti nav sastopams Eiropas valstīs, tādēļ pētījuma rezultātu vispārināšana attiecībā uz esošo indikāciju ir apstrīdama. Var uzskatīt, ka Melka pētījums tikai sniedz apstiprinošus pierādījumus par efektivitāti, ārstējot neiroloģisku slimību izraisītu spasticitāti.

Kopumā esošie dati liecina par tolperizona mērenu iedarbību, ārstējot neiroloģisku traucējumu izraisītu spasticitāti. Ir svarīgi atzīmēt, ka efektivitātes pierādījumi galvenokārt pamatojas uz Stamenova pētījumā rezultātiem, jo tajā bija iekļauti tikai pacienti ar pēcinsulta spasticitāti.

Balsta un kustību aparāta slimību izraisīta muskuļu hipertonusa un muskuļu spazmu ārstēšana

Vienīgajā pētījumā par šo indikāciju, kura primārajā iznākumā tika pierādīts tolperizona pārākums pār placebo (*Pratzel 1995*), tas tika panākts, aprēķinos izmantojot jaunu parametru, kas nebija iepriekš definēts, bet drīzāk gan iekļauts efektivitātes *post-hoc* analīzē. Jauno parametru validācija ir jāveic jau

iepriekš, ja pētījumā ir jāiegūst efektivitātes pierādījums. Turklāt spiediena sāpju sliekšņa (*PPT, pressure pain threshold*) uzlabošanās nenotika kopā ar atbilstošu pārvietošanās spēju uzlabošanu. Tādēļ nav ticams, kā ierosinātā *PPT* samazināšanās varēja dot klīniski nozīmīgu iedarbību pacientiem ar sāpīgu reflektoru muskuļu spazmu.

Straka (*Struck*) 2002. gada pētījumā neizdevās pierādīt primārā parametra būtisku uzlabošanu, un divi sekundārie parametri, kuriem varēja konstatēt statistiski nozīmīgu uzlabošanu, bija subjektīvi un netika uzskatīti par klīniski jāgpilniem, ņemot vērā, ka tiem nesekoja klīniski nozīmīgu parametru, piemēram, sāpju intensitātes, kustību radītu sāpju un patstāvīgas kustības spēju atbilstoša uzlabošanās. Arī Straka 2004. gada pētījumā neizdevās pierādīt primārā parametra būtisku uzlabošanu. Turklāt visi pacienti sāka saņemt devas, kas pārsniedza apstiprināto devu. Visbeidzot, Hodinka 2001. gada pētījumā arī neizdevās pierādīt primārā parametra būtisku atšķirību, un vienīgā novērotā pārejošā būtiskā atšķirība tika novērota Rolanda-Morisa invaliditātes skalā 7. dienā, un tā izzuda 14. dienā.

Tādēļ var secināt, ka no četriem galvenajiem pētījumiem par šo indikāciju, kas kļuva pieejami pēc reģistrācijas apliecības pirmās piešķiršanas, vienam piemīt būtiski trūkumi, bet pārējos trijos neizdevās pierādīt ietekmi uz efektivitātes rezultātiem.

Rehabilitācija pēc ortopēdiskas un traumatoloģiskas operācijas

Par šo indikāciju pieejamie dati iegūti divos novērošanas pētījumos (1986. un 1989. gadā), kopumā par 166 pacientiem, kuriem dažas nedēļas tika doti 450 mg tolperizona dienā. Abos pētījumos tolperizonu rehabilitācijas programmas ietvaros saņēma ļoti nevienmabīga pacientu populācija, un nav iespējams izdalīt tolperizona iedarbību no citu pasākumu iedarbības, tāpēc šie dati neatbalsta konkrētās indikācijas efektivitātes pierādījumus.

Obliterējošas asinsvadu slimības, kā arī sindromu, kas attīstās pavājinātās asinsvadu inervācijas dēļ, ārstēšana

Dati par tolperizona efektivitāti attiecībā uz šo indikāciju ir ļoti ierobežoti. Nav labai klīniskai praksei atbilstošu pētījumu, ir viens aktīvi kontrolēts pētījums un daži novērošanas pētījumi. Aktīvi kontrolētais pētījums bija atklāts, kontrolei izmantojot pentoksifilīnu, un tajā bija iekļauti kopumā 70 pacienti.

Līdla slimība un citas ar distoniju saistītas encefalopātijas

Dati par tolperizona efektivitāti attiecībā uz šo indikāciju ir ļoti ierobežoti. Vienīgie pētījumi ir novērošanas pētījumi, kas tika veikti nevienmabīgā populācijā un satur ārkārtīgi maz informācijas.

Parenterālā zāļu forma

Ir daži pētījumi, kuros tika izmantota parenterālā zāļu forma. Galvenokārt tie ir novērošanas pētījumi, un ir pieejama ļoti ierobežota dokumentācija. Vienīgie identificētie dubultmaskētie, placebo kontrolētie pētījumi, kuros tolperizonu izmantoja parenterāli un kas tika veikti saskaņā ar pieņemamiem metodoloģiskiem standartiem, tika veikti attiecībā uz indikācijām, kurām efektivitāte netika pierādīta, kas nekad nebija apstiprinātas šīm zālēm, vai arī tajos bija ļoti neliels pacientu skaits ar interesējošo indikāciju. Netika iesniegti dati, kas atbalstītu ieteikumus par devām.

Klīniskais drošums

Kaut gan nav ziņots par letāliem paaugstinātas jutības gadījumiem, apmēram 10 % visu ziņojumu par tolperizonu tika uzskatīti par dzīvībai bīstamiem. Par paaugstinātas jutības reakcijām oriģinālo zāļu datu bāzē ir vairāk nekā puse spontāno ziņojumu, kam seko nevēlamas blakusparādības (*AE*) *SOC* (orgānu sistēmu klasifikācijas) – gastrointestināli traucējumi, vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā un nervu sistēmas traucējumi. Spontāno ziņojumu analīze liecina, ka paaugstinātas jutības reakcijas biežāk rodas sievietēm, pacientiem ar iepriekš pārciestām vai pašlaik esošām alerģiskām slimībām un tiem, kuri vienlaikus lieto NSPL vai citus pretsāpju līdzekļus. Cēloniska saistība ar tolperizonu tika novērtēta kā iespējama vismaz 90 % visu paaugstinātas jutības reakciju.

Ir nesakrītība starp spontānajiem ziņojumiem un ziņojumiem par pētījumiem. Lai gan iesniegtajos pētījumos ziņots tikai par nelielu paaugstinātas jutības reakciju skaitu, tās minētas vairāk nekā pusē spontāno ziņojumu. Paaugstināta jutība var būt būtisks notikums, un ir ziņots par anafilaktisku reakciju/anafilaktiskā šoka gadījumiem. Pašlaik apstiprinātais zāļu apraksts, šķiet, atbilstoši neatspoguļo risku vai neinformē pacientu, lai ļautu agrīni identificēt paaugstinātas jutības pazīmes. Ir arī konstatēts, ka ziņojumu biežums Vācijā ir ievērojami lielāks, nekā aprēķināts reģistrācijas apliecības īpašnieka datu bāzē.

Ar tolperizonu saistītas paaugstinātas jutības mehānisms nav zināms. Pastāv hipotēzes, ka tolperizona metabolīti haptēnu savienojumu veidā aktivē pacientu imūnsistēmu proteīnu kovalentas modifikācijas veidā vai pateicoties strukturālai līdzībai ar lokālās anestēzijas līdzekli lidokaīnu.

Atbilstošu datu trūkuma dēļ nav iespējams izdarīt pārliecinošus secinājumus par ietekmi uz aknu vai nieru darbību, kaut gan esošie dati nedod pamatu bažām.

Tika konstatēts, ka zāļu aprakstā sniegtā informācija par mijiedarbību, spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus un uztura ietekmi uz farmakokinētikas parametriem neatspoguļo jaunākos pieejamos datus. Tika arī konstatēts, ka ne visu zāļu aprakstos ir minētas tādas nevēlamas blakusparādības kā apjukums un hiperhidroze, un tas ir jāsaprot.

Ir labi zināms, ka zāļu drošuma profils var būt ļoti atkarīgs no zāļu formas. Tomēr, tā kā paaugstināta jutība drīzāk ir raksturīga aktīvajai vielai, nevis zāļu formai, bažas, kas konstatētas attiecībā uz perorālajām zāļu formām, ir svarīgas arī attiecībā uz parenterālajām zāļu formām. Uzņēmumam, kas ir šo reģistrācijas apliecību īpašnieks, tika lūgts iesniegt jebkādos esošos datus, kas atbalstītu zāļu drošumu un ieteiktās devas, tomēr izvērtēšanai netika iesniegti būtiski dati, jo reģistrācijas apliecības īpašnieks pats secināja, ka dati ir nepietiekami, lai secinātu, ka ieguvumi pārsniedz risku, un ieteica atsaukt parenterālo zāļu formu reģistrācijas apliecības.

Vispārējais secinājums

CHMP izvērtēja pieejam datu kopumu par tolperizona drošumu un efektivitāti.

Kaut gan nav ziņots par letāliem paaugstinātas jutības gadījumiem, apmēram 10 % visu ziņojumu par tolperizonu uzskatīja par dzīvībai bīstamiem. Par paaugstinātas jutības reakcijām oriģinālo zāļu datu bāzē ir vairāk nekā puse spontāno ziņojumu, kam seko nevēlamas blakusparādības (*AE*) no *SOC* (orgānu sistēmu klasifikācijas) – gastrointestināli traucējumi, vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā un nervu sistēmas traucējumi. Spontāno ziņojumu analīze liecina, ka paaugstinātas jutības reakcijas biežāk rodas sievietēm, pacientiem ar iepriekš pārciestām vai pašlaik esošām alerģiskām slimībām un tiem, kuri vienlaikus lieto NSPL vai citus pretsāpju līdzekļus. Cēloniska saistība ar tolperizonu tika novērtēta kā iespējama vismaz 90 % visu paaugstinātas jutības reakciju.

Ir nesakrītība starp spontānajiem ziņojumiem un ziņojumiem par pētījumiem. Lai gan iesniegtajos pētījumos ziņots tikai par nelielu paaugstinātas jutības reakciju skaitu, tās minētas vairāk nekā pusē spontāno ziņojumu. Paaugstināta jutība var būt būtisks notikums, un ir ziņots par anafilaktisku reakciju/anafilaktiskā šoka gadījumiem. Pašlaik apstiprinātais zāļu apraksts, šķiet, atbilstoši neatspoguļo risku vai neinformē pacientu, lai ļautu agrīni identificēt paaugstinātas jutības pazīmes. Ir arī konstatēts, ka ziņojumu biežums Vācijā ir ievērojami lielāks, nekā aprēķināts reģistrācijas apliecības īpašnieku datu bāzē.

Tā kā trūkst atbilstošu datu, nav iespējams izdarīt pārliecinošus secinājumus par ietekmi uz aknu vai nieru darbību, kaut gan esošie dati nedod pamatu bažām.

Ar tolperizonu saistītas paaugstinātas jutības mehānisms nav zināms. Ir hipotēzes par strukturālu līdzību ar lokālās anestēzijas līdzekli lidokaīnu, tādēļ zāļu aprakstā konsekvēnti jāapraksta krustenisko reakciju risks. Zāļu apraksts arī jāatjaunina tādā veidā, lai visu zāļu aprakstos būtu saskaņota un atjaunināta informācija par mijiedarbību, spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, uztura ietekmi uz biopieejamību, ietekmi uz aknu vai nieru darbību un blakusparādībām.

Efektivitātes ziņā esošie dati liecina par tolperizona mērenu iedarbību, ārstējot neiroloģisku traucējumu izraisītu spasticitāti, bet ir svarīgi atzīmēt, ka pierādījumi galvenokārt pamatojas uz Stamenova pētījuma rezultātiem, bet tajā bija iekļauti tikai pacienti ar pēcinsulta spasticitāti.

Ir arī attiecīgi pētījumi par indikāciju balsta un kustību aparāta slimību gadījumā, bet to lielākajā daļā neizdevās pierādīt zāļu efektivitāti. Vienīgajam pētījumam par šo indikāciju ar pozitīvu iznākumu bija būtiski metodoloģiski trūkumi, kas neļāva izdarīt secinājumus par zāļu efektivitāti.

Par pārējām indikācijām (rehabilitācija pēc ortopēdiskas un traumatoloģiskas operācijas, obliterējošas asinsvadu slimības, kā arī sindromu, kas attīstās pavājinātas asinsvadu inervācijas dēļ, un Litla slimības un citu ar distoniju saistītu encefalopātiju ārstēšana) ir ļoti maz efektivitātes pierādījumu, kas galvenokārt pamatojas uz nelieliem, neatbilstoši izveidotiem pētījumiem, kuros iekļauta neviendabīga populācija. Tādēļ tiek uzskatīts, ka efektivitāte attiecībā uz šīm indikācijām nav pierādīta. Šajā ziņā CHMP atzīmēja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieks, kura zālēm ir apstiprinātas šīs indikācijas, ir secinājis, ka efektivitātes pierādījumi ir nepietiekami, lai atsvērtu ar zālēm saistīto risku, un ieteicis svītrot šīs indikācijas.

Pamatojoties uz visiem pieejamiem datiem par tolperizona drošumu un efektivitāti, CHMP uzskatīja, ka paaugstinātas jutības risks ir būtiskāks nekā iepriekš konstatēts, un ka pierādītie klīniskie ieguvumi pārsniedz risku tikai attiecībā uz ierobežotu indikāciju *pēcinsulta spasticitātes simptomātiska ārstēšana pieaugušajiem*.

Ir labi zināms, ka zāļu drošuma profils var būt stipri atkarīgs no zāļu formas. Tomēr, tā kā paaugstināta jutība drīzāk ir raksturīga aktīvajai vielai, nevis zāļu formai, bažas, kas konstatētas perorālajām zāļu formām, ir svarīgas arī attiecībā uz parenterālajām zāļu formām. Uzņēmumam, kas ir šo reģistrācijas apliecību īpašnieks, tika lūgts iesniegt jebkādus esošos datus, kas atbalstītu zāļu drošumu un ieteiktās devas, tomēr izvērtēšanai netika iesniegti būtiski dati, jo reģistrācijas apliecības īpašnieks pats uzskatīja, ka dati ir nepietiekami, lai secinātu, ka ieguvumi pārsniedz risku, un ieteica atsaukt parenterālo zāļu formu reģistrācijas apliecības.

CHMP apstiprināja paziņojumu, t. i., „Paziņojumu veselības aprūpes speciālistiem (*Dear Healthcare Professional Communication — DHPC*)”, lai informētu par šīs pārskatīšanas rezultātiem.

Ieguvumu un riska attiecība

Komiteja secināja, ka tolperizonu saturošu perorālo zāļu formu ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva parastos lietošanas apstākļos vienīgi pēcinsulta spasticitātes simptomātiskai ārstēšanai pieaugušajiem ar nosacījumu, ka zāļu aprakstā tiek veiktas apstiprinātās izmaiņas.

Komiteja arī nolēma, ka tolperizonu saturošu parenterālo zāļu formu ieguvumu un riska attiecība nav pozitīva, un ieteic atsaukt attiecīgās reģistrācijas apliecības.

Pārskatīšanas procedūra

Pēc CHMP atzinuma pieņemšanas un ieteikumu sniegšanas CHMP 2012. gada jūnija sēdē tika saņemti pārskatīšanas lūgumi no *Gedeon Richter PLC* un *PP Nature Balance Lizenz GmbH*, jo šie uzņēmumi uzskatīja, ka ir pieejami atbilstoši dati, kas apliecina efektivitāti indikācijas „ar balsta un kustību aparāta slimībām saistīta muskuļu hipertonusa un muskuļu spazmu ārstēšana” gadījumā.

Tāpat reģistrācijas apliecības īpašnieki nepiekrita CHMP sniegtajam tolperizona drošības profila īpašību vērtējumam. *Gedeon Richter PLC* ierosināja ierobežot indikāciju un norādīt „Īslaicīga muskuļu spazmu ārstēšana pieaugušiem pacientiem ar akūtām nespecifiskām muguras lejasdaļas sāpēm”, maksimālajam ārstēšanas ilgumam nepārsniedzot septiņas dienas.

Tādēļ CHMP veica jaunu pieejamo iedarbīguma datu izvērtēšanu ierosinātās indikācijas gadījumā. Proti, CHMP atkārtoti izvērtēja četras apvienotas nejaušinātu klīnisko pētījumu (*Pratzel 1995, Struck 2002 un Struck 2004*) analīzes (*Alken-2005, Farkas-2011, Varga-2011a un Varga-2011b*) un lūdza Biostatistikas darba grupai (*BSWP*) sniegt atzinumu par apvienotās analīzes datiem. Ņemot vērā *BSWP*

vērtējumu, *CHMP* secināja, ka ir nopietnas bažas par apvienotām analīzēm izmantotās statistiskās metodikas piemērotību, galvenokārt tādēļ, ka tās ir balstītas uz fiksētas ietekmes modeļiem redzamas heterogenitātes apstākļos, bet īpaši tādēļ, ka galvenais pierādījumu noraidīšanas iemesls ir saistīts ar neatbilstību galvenajiem *CHMP* apsveramo jautājumu dokumentā (CPMP/EWP/2330/99) norādītajiem kritērijiem. *CHMP* uzskatīja, ka nevienu no iesniegtajām apvienotajām analīzēm nevar uzskatīt par tolperizona iedarbīgumu apliecināšanu ne indikācijas „ar balsta un kustību aparāta slimībām saistīta muskuļu hipertonusa un muskuļu spazmu ārstēšana”, ne ierosinātās ierobežotās indikācijas gadījumā.

CHMP konsultējās arī ar tās Neiroloģijas zinātnisko padomdevēju grupu (SAG). Zinātnisko padomdevēju grupa norādīja, ka tā neuzskata, ka četru apvienoto analīžu rezultāti apliecinātu tolperizona iedarbīgumu. Kopumā zinātnisko padomdevēju grupa uzskatīja, ka analīzes nav veiktas atbilstošā veidā un ka iesniegtie dati neļauj novērtēt, kā, veicot analīzes, ir ņemtas vērā dažādas populācijas un terapijas iezīmes. Zinātnisko padomdevēju grupa uzskatīja, ka nav iespējams izdarīt secinājumus par tolperizona iedarbīgumu un nav iespējams noteikt specifiskas pacientu apakšgrupas, kas varētu gūt labumu no ārstēšanas ar tolperizonu salīdzinājumā ar citiem ārstēšanas līdzekļiem.

CHMP ņēma vērā arī nesen veikto meta-analīzi, kas prezentēta 2012. gada oktobrī notikušajā mutisku skaidrojumu sniegšanas sanāksmē, bet izteica bažas par analīzes metodiku un iekļauto atsevišķo pētījumu kvalitāti, un līdz ar to secināja, ka šī meta-analīze nesniedz papildu apliecinājumu tolperizona iedarbīgumam. *CHMP* ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu pēc pārvērtēšanas procedūras veikt klīnisko pētījumu, lai apkopotu papildu pierādījumus par tolperizona iedarbīgumu ierosinātās ierobežotās muguras lejasdaļas sāpju indikācijas gadījumā, kā arī ar to saistīto pētījuma kopsavilkuma projektu. Taču Komiteja uzskatīja, ka ierosinātais pētījums nav atbilstošs, lai sniegtu pārliecinošus pierādījumus par iespējamo tolperizona iedarbīgumu ierosinātās indikācijas gadījumā, īpaši ierosinātā īsā norises laika dēļ.

Attiecībā uz tolperizona drošumu *CHMP* pārskatīja pieejamos drošuma datus un palieka pie iepriekš izdarītā secinājuma, ka tolperizona lietošana ir saistīta ar paaugstinātas jutības reakciju risku, un dati liecina, ka 10 % visu ziņoto paaugstinātas jutības gadījumu ir uzskatāmi par dzīvībai bīstamiem. Cēloņsakarība ar tolperizonu novērtēta kā vismaz iespējama 90 % visu paaugstinātas jutības reakciju gadījumu.

Ņemot vērā visus pieejamos datus par tolperizona drošumu un iedarbīgumu un *BSWP* un zinātnisko padomdevēju grupas atzinumus, *CHMP* apstiprināja tās sākotnējo secinājumu, ka paaugstinātas jutības risks ir nozīmīgāks nekā konstatēts iepriekš sākotnējās reģistrācijas apliecības laikā un ka tādēļ indikācijas „ar balsta un kustību aparāta slimībām saistīta muskuļu hipertonusa un muskuļu spazmu ārstēšana”, kā arī ierosinātās ierobežotās indikācijas „īslaicīga muskuļu spazmu ārstēšana pieaugušajiem ar akūtām nespecifiskām sāpēm muguras lejasdaļās” gadījumā tolperizona radītais risks pārsniedz tā sniegtos ieguvumus.

Tādēļ Komiteja secināja, ka tolperizonu saturošo iekšķīgi lietojamo zāļu formu ieguvumu un riska attiecība normālos lietošanas apstākļos ir pozitīva tikai, veicot simptomātisku pēcinsulta spasticitātes ārstēšanu pieaugušajiem, ja tiek veiktas apstiprinātās izmaiņas zāļu aprakstā.

Pamatojums reģistrācijas apliecības atsaukšanai/nosacījumu izmaiņām

Ņemot vērā to, ka:

- Komisija uzskata, ka paaugstinātas jutības reakciju risks ir būtiskāks nekā iepriekš konstatēts;
- Komisija uzskata, ka pierādījumi par tolperizona klīniski nozīmīgu efektivitāti attiecībā uz pašreiz apstiprinātajām indikācijām ir ļoti ierobežoti, tādēļ identificētais risks pārsniedz iespējamo ieguvumu pacientiem ar šīm indikācijām;
- Komisija arī uzskata, ka ir pierādījumi par tolperizona klīniski nozīmīgu efektivitāti pēcinsulta spasticitātes simptomātiskā ārstēšanā pieaugušajiem;

- tādēļ Komisija nolēma, ka tolperizonu saturošu perorālo zāļu formu ieguvumu un riska attiecība normālas lietošanas apstākļos:
 - ir pozitīva pēcinsulta spasticitātes simptomātiskā ārstēšanā pieaugušajiem;
 - nav pozitīva balsta un kustību aparāta slimību izraisīta patoloģiski paaugstināta skeleta muskuļu tonusa un muskuļu spazmu ārstēšanā;
 - nav pozitīva rehabilitācijā pēc ortopēdiskas un traumatoloģiskas operācijas;
 - nav pozitīva obliterējošas asinsvadu slimības, kā arī sindromu, kas attīstās pavājinātas asinsvadu inervācijas dēļ, ārstēšanā;
 - nav pozitīva Litla slimības un citu ar distoniju saistītu encefalopātiju ārstēšanā;
- turklāt Komisija secināja, ka nav būtisku datu, kas atbalstītu apstiprināto ieteikto devu efektivitāti, un tolperizonu saturošu parenterālo zāļu formu iespējamus ieguvumus pārsniedz konstatētais paaugstinātas jutības risks.

Tā rezultātā Komiteja secināja, ka tolperizonu saturošu perorālo zāļu formu ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva normālas lietošanas apstākļos vienīgi pēcinsulta spasticitātes simptomātiskai ārstēšanai pieaugušajiem, ņemot vērā apstiprinātās izmaiņas zāļu aprakstā.

Komiteja arī secināja, ka tolperizonu saturošu parenterālo zāļu formu ieguvumu un riska attiecība nav pozitīva, un iesaka atsaukt attiecīgās reģistrācijas apliecības.

Tādēļ saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 32. panta 4. punkta (d) apakšpunktu *CHMP* ieteica:

- veikt reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas I pielikumā minēto zāļu perorālajām zāļu formām, kuru zāļu aprakstu un lietošanas instrukciju atbilstošie apakšpunkti ir iekļauti atzinuma III pielikumā;
- atsaukt reģistrācijas apliecības I pielikumā minēto zāļu parenterālajām zāļu formām.

Reģistrācijas apliecības ietekmējošie nosacījumi ir izklāstīti IV pielikumā.

Šim atzinumam ir pievienota informācija pa atšķirīgiem viedokļiem.