

II lisa

Teaduslikud järeldused ning

müügilubade tingimuste muutmise (*suukaudsed ravimvormid*)

ja

müügilubade tühistamise (*parenteraalsed ravimvormid*)

alused

Teaduslikud järeldused

Tolperisooni sisaldavate ravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Tolperisoon on tsentraalse toimega lihasrelaksant, mis sünteesiti esimest korda 1956. aastal ja mida kasutatakse kliinilises praktikas alates 1960. aastatest. Täpne toimemehhanism ei ole täielikult teada. Tolperisoonil on suur afiinsus närvikoe suhtes ning suurimad kontsentratsioonid saavutatakse ajutüves, seljaajus ja perifeerses närvikoes. Tolperisoon sarnaneb keemilise struktuuri poolest lidokaiiniga ja nagu lidokaiinil, on ka tolperisoonil membraane stabiliseeriv toime. Tolperisoon vähendab naatriumi sissevoolu läbi isoleeritud närvimembraani annusest sõltuvalt, mistõttu väheneb aktsioonipotentsiaalide amplituud ja sagedus. Lisaks on näidatud inhibeerivat toimet pingest sõltuvatele Ca^{2+} -kanalitele, mis viitab sellele, et tolperisoon võib peale membraane stabiliseeriva toime vähendada ka transmitterite vabastamist. Tolperisoon mõjub kolmel tasemel:

- Perifeerne tase – stabiliseerib neuronimembraane ning selle tõttu pärsib aktsioonipotentsiaalide amplituudi ja sagedust. Tolperisoon suudab pärssida valu indutseeritud patoloogilisi perifeerseid impulsse, mis võib vallandada mitmesuguseid motoorseid või vegetatiivseid reflekse, mis võivad suurendada lihastoonust.
- Tsentraal-spinaalne tase – tolperisoon vähendab suurenenud mono- ja polüsünaptiliste reflekside aktiivsust (olenevalt annusest) füsioloogilise tasemeni. Toime on hästi tõendatud mitme loomudeliga.
- Tsentraal-retikulaarne tase – supraspinaalse aktiveeriva ja pärssiva kontrolli tasakaalu häire võib samuti põhjustada suurenenud reflektorset aktiivsust ja tõsta lihastoonust. Tolperidoon vähendab retikulaarspinaalset aktiveerivat toimet ajutüves ja on efektiivne eksperimentaalse retikulaarset päritolu gammariigori leevendamisel.

Tolperisooni sisaldavad ravimid on praegu heaks kiidetud järgmistes Euroopa Liidu riikides: Bulgaaria, Küpros, Leedu, Läti, Poola, Rumeenia, Saksamaa, Slovakkia, Tšehhi Vabariik ja Ungari.

Järgmised näidustused on heaks kiidetud vähemalt ühes liikmesriigis (täpne sõnastus võib eri ravimitel olla erinev):

- patoloogiliselt suurenenud skeletilihastoonuse akuutne või krooniline ravi orgaaniliste neuroloogiliste häirete korral;
- lokomotoorsete haigustega (nt spondüloos, spondüloartroos, tservikaalsed ja lumbarised sündroomid, suurte liigese artroosid) seotud lihaste hüpertoonilisuse ja lihasspasmide ravi;
- ortopeediliste ja traumaoperatsioonide järgne taastusravi;
- obliteratiivsete vaskulaarsete haiguste ning vaskulaarse innervatsiooni häiretest tulenevate sündroomide (nt akrotsüanoos, intermiteeruv angioneurootiline düsbaasia) ravi;
- Little'i tõbi (infantiilne spastiline dipleegia) ja muud düstooniaga kulgevate entsefalopaatiad.

15. juulil 2011 tegi Saksamaa direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildise. Saksamaa leidis, et pärast müügiloo andmist saadud arvukad ülitundlikkusreaktsioonide teated viitavad ohutusprobleemile, mida piiratud efektiivsusandmed ei tasakaalusta. Inimravimite komiteel paluti seepärast anda arvamus, kas tolperisooni sisaldavate ravimite ja sarnaste nimetuste müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Kliiniline efektiivsus

Patoloogiliselt suurenenud skeletilihastoonuse ravi orgaaniliste neuroloogiliste häirete korral

Näidustust toetab peamiselt uuring Stamenova (2005), mille kvaliteet on vastuvõetav. See randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga mitmekeskuseline uuring tõestab tolperisooni efektiivsust ajuinsuldi järgse spastilisusega patsientide sümptomaatilises ravis.

Uuringus kasutatud Ashworthi skaala on valideeritud vahend, mis on üldiselt heaks kiidetud spastilisuse taseme kliinilisel hindamisel. Stamenova uuringus täheldatud keskmine Ashworthi skoori paranemine oli üldises ravikavatsuslikus (ITT) populatsioonis 32% ja nende patsientide alarühmas, kes said tolperisooni 300–450 mg/d, 42%. Publikatsioonis Van Denburg jt (2008) leiti, et 33% muutus Ashworthi skaalal vastab arsti üldhinnangu skoori 1-punktilisele muutusele insuldijärgse spastilisusega patsientidel, mis viitab kliinilisele olulisusele. Ashworthi skoori paranemisega kaasnes statistiliselt oluline erinevus uurijate üldises efektiivsushinnangus tolperisooni kasuks. Muud sekundaarsed funktsionaalsed parameetrid (st modifitseeritud Bartheli indeks (hindab igapäevategevusi), võime sooritada tavategevusi ja kõndimiskaugus) olid tolperisooni korral järjepidevalt paremad kui platseebo korral. Keskmine maksimaalne 2-minutine kõndimiskaugus oli uuringu viimasel visiidil tolperisoonirühmas u 70 m ja platseeborühmas 40 m.

Stamenova uuringus võis patsientide annust suurendada kuni 900 mg/d-ni, seega raviti ainult üht tolperisooni patsientide alarühma (35%) praegu ravimi omaduste kokkuvõttes heakskiidetud annusevahemikuga (150–450 mg/d). Selles patsientide alarühmas, kes said tolperisooni kuni 450 mg/d, vastasid efektiivsustulemused siiski kogu ravikavatsusliku populatsiooni tulemustele. Kokkuvõttes võib Stamenova uuringut pidada positiivseks uuringuks, mille tulemused viitavad tolperisooni kliiniliselt olulisele toimele insuldijärgse spastilisusega patsientide ravis.

Erinevalt eelmisest ei suutnud Avigeni uuring AV650-018 (2007) näidata mingit toimet hulgiskleroosiga populatsioonis. Vaheanalüüs näitas, et ühegi hinnatud efektiivsusnäitaja korral ei saavutatud statistiliselt olulist erinevust.

Uuringus Feher (1985) kasutati Rivermeadi skaalat, mis on näidanud suurt valiidsust ja usaldusväärsust insuldiga patsientide motoorse funktsiooni hindamisel. Kuigi uuringu tulemusi on raske hinnata platseeborühma puudumise tõttu, pakub see randomiseeritud topeltpime aktiivse kontrollrühmaga uuring tolperisooni efektiivsust toetavaid andmeid liikuvuse paranemise kohta patsientidel, kelle spastilisuse põhjuseks on neuroloogilised häired.

Uuringus Melka (1997) kaasnes lihastoonuse vähenemisega (mõõdetuna Ashworthi skaalal) järjepidev funktsionaalsete parameetrite paranemine, mis viitas kliinilisele olulisusele. Uuringus osalesid siiski ainult neurolatürismi põhjustatud spastilisusega patsiendid. Neurolatürism esineb peamiselt noortel täiskasvanud meestel nälgimise korral ja seda ei esine tavaliselt Euroopa riikides, mistõttu uuringutulemuste üldistamine olemasoleva näidustuse jaoks on küsitav. Melka uuring pakub vaid toetavaid andmeid toimeaine efektiivsuse kohta neuroloogiliste haiguste põhjustatud spastilisuse ravis.

Kokkuvõttes viitab olemasolev andmestik tolperisooni mõõdukale toimele neuroloogiliste häirete põhjustatud spastilisuse ravis. Oluline on märkida, et efektiivsuse tõendid põhinevad peamiselt Stamenova uuringul, milles osalesid ainult insuldijärgse spastilisusega patsiendid.

Lokomotoorsete haigustega seotud lihaste hüpertoonilisuse ja lihasspasmide ravi

Näidustuse ainsas uuringus, milles näidati tolperisooni paremust võrreldes platseeboga esmase tulemusnäitaja osas (Pratzel 1995), kasutati arvutusvalemis uut parameetrit, mida ei olnud varem kindlaks määratud, vaid mis võeti kasutusele efektiivsuse järelanalüüsis. Kui uuringust soovitakse saada efektiivsust kinnitavaid andmeid, tuleb uued parameetrid valideerida enne. Samuti ei kaasnunud suruvaluläve (PPT) paranemisega patsientide liikuvuse paranemist. Sel põhjusel ei ole usutav, et PPT vähenemisega kaasnenuks valusa reflektorse lihasspasmiga patsientidel kliiniliselt oluline toime.

Uuringus Struck (2002) ei suudetud tõendada esmase tulemusnäitaja olulist paranemist ning kaks teisest parameetrit, mille korral täheldati statistiliselt olulist paranemist, on subjektiivsed ja neid ei peeta kliiniliselt oluliseks, kuivõrd nendega ei kaasnunud kliiniliselt oluliste parameetrite (nt valuintensiivus, liigutamisvalu ja liikuvus) paranemist. Samuti ei näidanud uuring Struck (2004) olulist esmase tulemusnäitaja paranemist. Lisaks said kõik patsiendid algusest peale heakskiidetud annusest suuremaid annuseid. Ka uuringus Hodinka (2001) ei tõendatud olulist erinevust esmases tulemusnäitajas ja ainus täheldatud ajutine oluline erinevus Roland-Morrisi invaliidisuse skaalal tekkis 7. päeval ja kadus 14. päeval.

Seetõttu võib järeldada, et näidustusega seotud neljast põhiuuringust, mis avaldati pärast esmase müügiloo andmist, on üks oluliste puudustega ja ülejäänud kolm ei tõendanud mingit mõju efektiivsusnäitajatele.

Ortopeediliste ja traumaoperatsioonide järgne taastusravi

Näidustuse olemasolevad andmed pärinevad kahest jälgimisuuringust (1986 ja 1989), milles osales kokku 166 patsienti, kellele manustati mõne nädala jooksul 450 mg/d tolperisooni. Mõlemas uuringus manustati tolperisooni väga heterogeensele populatsioonile taastusravi programmi vältel, mistõttu ei saa isoleerida tolperisooni toimet muude ravimite toimest ning seetõttu ei tõenda need andmed efektiivsust sel konkreetsetel näidustusel.

Obliteratiivsete vaskulaarsete haiguste ning vaskulaarse innervatsiooni häiretest tulenevate sündroomide ravi

Tolperisooni efektiivsuse kohta sel näidustusel on olemas väga piiratud teave. Puuduvad headele kliinilistele tavadele vastavad uuringud, kuid on üks aktiivse kontrollrühmaga uuring ja mõni jälgimisuuring. Aktiivse kontrollrühmaga uuring oli avatud, kasutas kontrollina pentoksüfülliini ja selles osales kokku 70 patsienti.

Little'i tõbi ja teised düstooniaga kulgevad entsefalopaatiad

Tolperisooni efektiivsuse kohta sel näidustusel on olemas väga piiratud teave. Ainsad olemasolevad uuringud on jälgimisuuringud, mis toimusid heterogeenses populatsioonis ja sisaldavad äärmiselt piiratud teavet.

Parenteraalne ravimvorm

Parenteraalset ravimvormi kasutati vähestes uuringutes. Enamik neist on jälgimisuuringud, mille dokumentatsioon on äärmiselt piiratud. Ainsad tuvastatud topeltpimedad platseebokontrolliga uuringud, kus kasutati tolperisooni ja mille metoodilised standardid olid vastuvõetavad, toimusid näidustustel, mille korral ei ole näidatud efektiivsust, mis ei olnud ravimi jaoks heaks kiidetud või mis sisaldasid ainult väikest arvu huvipakkuva näidustusega patsiente. Annustamissoovituste toetamiseks andmeid esitatud ei ole.

Kliiniline ohutus

Kuigi ei ole teatatud fataalsetest ülitundlikkuse juhtudest, peeti u 10% tolperisooni kohta teatatud juhtudest eluohtlikuks. Ülitundlikkusreaktsioonid moodustavad enamiku spontaansetest teadetest originaalravimi tootja andmebaasis, millele järgnevad kõrvaltoimed organsüsteemide kaupa:

seedetrakti häired, üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid ning närvisüsteemi häired. Spontaansete teadete analüüs viitab sellele, et ülitundlikkusreaktsioonid esinevad sagedamini naistel, varasemate allergiliste haigustega patsientidel või samal ajal NSAID-ravimeid või muid valuvaigisteid kasutavatel patsientidel. Põhjuslik suhe tolperisooniga hinnati vähemalt võimalikuks 90%-l kõigist ülitundlikkusreaktsioonidest.

Spontaansetest teadetest ja uuringuaruannetest pärit andmed lahknevad. Kuigi esitatud uuringutes täheldati ainult vähest arvu ülitundlikkusreaktsioone, moodustavad need spontaansetest teadetest enamiku. Ülitundlikkus võib olla oluline kaasnäht ja teatatud on anafülaktiliste reaktsioonide / anafülaktilise šoki juhtudest. Praegu heakskiidetud ravimiteave ei kajasta seda riski piisavalt ega teadvusta seda patsientidele, mis aitaks ülitundlikkusnähte varakult tuvastada. Samuti märgiti, et teatamise sagedus Saksamaal näib olevat oluliselt suurem kui müügiloa hoidja andmebaasi alusel arvutatu.

Tolperisooniga seotud ülitundlikkuse mehhanism ei ole teada. Arvatakse, et hapteenidena esinevad tolperisooni metaboliidid aktiveerivad patsiendi immuunsüsteemi valkude kovalentse modifitseerimise kaudu, samuti viidatakse struktuursele sarnasusele lokaalanesteetikumi lidokaiiniga.

Piisavate andmete puudumise tõttu ei saa teha kindlaid järeldusi mõju kohta neeru- ja maksatalitlusele, kuigi olemasolevate andmete alusel ei ole põhjust ettevaatlikkuseks.

Märgiti, et ravimi omaduste kokkuvõtte teave koostoitmete, autojuhtimise ja masinate käsitlemise võime ning toidu mõju kohta farmakokineetika parameetritele ei vasta uusimatele olemasolevatele andmetele. Samuti märgiti, et kõigi ravimite ravimiteabes ei ole märgitud kõrvaltoimena segasust ja hüperhidroosi ning et see tuleb ühtlustada.

On teada, et ravimi ohutusprofiil võib oleneda ravimvormist. Et aga ülitundlikkus on pigem toimeaine kui ravimvormi omadus, on suukaudsete ravimvormide tuvastatud probleemid asjakohased ka parenteraalse ravimvormi korral. Nende müügilubade hoidjal paluti esitada kõik olemasolevad andmed ravimi ohutuse ja annustamissoovituste toetuseks, kuid asjakohaseid andmeid ei esitatud, sest müügiloa hoidja leidis, et andmed ei ole piisavad otsustamiseks, kas kasulikkus ületab riske, ning tegi ettepaneku parenteraalsete ravimvormide müügiloa tühistada.

Üldine järeldus

Inimravimite komitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed tolperisooni ohutuse ja efektiivsuse kohta.

Kuigi ei ole teatatud fataalsetest ülitundlikkuse juhtudest, peeti u 10% tolperisooni kohta teatatud juhtudest eluohtlikuks. Ülitundlikkusreaktsioonid moodustavad enamiku spontaansetest teadetest originaalravimi tootja andmebaasis, millele järgnevad kõrvaltoimed organsüsteemide kaupa: seedetrakti häired, üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid ning närvisüsteemi häired. Spontaansete teadete analüüs viitab sellele, et ülitundlikkusreaktsioonid esinevad sagedamini naistel, varasemate allergiliste haigustega patsientidel või samal ajal NSAID-ravimeid või muid valuvaigisteid kasutavatel patsientidel. Põhjuslik suhe tolperisooniga hinnati vähemalt võimalikuks 90%-l kõigist ülitundlikkusreaktsioonidest.

Spontaansetest teadetest ja uuringuaruannetest pärit andmed lahknevad. Kuigi esitatud uuringutes täheldati ainult vähest arvu ülitundlikkusreaktsioone, moodustavad need spontaansetest teadetest enamiku. Ülitundlikkus võib olla oluline kaasnäht ja teatatud on anafülaktiliste reaktsioonide / anafülaktilise šoki juhtudest. Praegu heakskiidetud ravimiteave ei kajasta seda riski piisavalt ega teadvusta seda patsientidele, mis aitaks ülitundlikkusnähte varakult tuvastada. Samuti märgiti, et teatamise sagedus Saksamaal näib olevat oluliselt suurem kui müügiloa hoidja andmebaasi alusel arvutatu.

Piisavate andmete puudumise tõttu ei saa teha kindlaid järeldusi mõju kohta neeru- ja maksatalitlusele, kuigi olemasolevate andmete alusel ei ole põhjust ettevaatlikkuseks.

Tolperisooniga seotud ülitundlikkuse mehhanism ei ole teada. Et hüpoteeside hulka kuulub struktuuri sarnasus lokaalanesteetikumi lidokaiiniga, tuleb ravimiteabes järjekindlalt kajastada ristreaktsioonide riski. Samuti tuleb ravimiteavet uuendada, et see sisaldaks kõigi ravimite korral ühetaolist ja uuendatud teavet koostoimete, autojuhtimise ja masinate kasutamise võime, toidu mõju kohta toimeaine biosaadavusele, samuti neeru- ja maksatalitlusele avalduva mõju ning kõrvaltoimete kohta.

Efektiivsuse osas viitab olemasolev andmestik tolperisooni mõõdukale toimele neuroloogiliste häirete põhjustatud spastilisuse ravis, kuid on oluline märkida, et need tõendid põhinevad peamiselt Stamenova uuringul, milles osalesid ainult insuldijärgse spastilisusega patsiendid.

Asjakohased uuringud on olemas ka lokomotoorse näidustuse korral, kuid neist enamik ei suutnud tõendada ravimi efektiivsust. Ainus positiivse lõpptulemusega uuring sel näidustusel sisaldab olulisi meetodilisi puudusi, mis välistavad järeldused ravimi efektiivsuse kohta.

Ülejäänud näidustuste korral (ortopeediliste ja traumaoperatsioonide järgne taastusravi, obliteratiivsete vaskulaarsete haiguste ning vaskulaarse innervatsiooni häiretest tulenevate sündroomide ravi ning Little'i tõbi ja muud düstooniaga kulgevad entsefalopaatiad) on olemas äärmiselt piiratud efektiivsusandmed, mis põhinevad peamiselt puuduliku ülesehitusega ja heterogeenset populatsiooni hõlmavatel väikestel uuringutel. Sel põhjusel leitakse, et nendel näidustustel ei ole efektiivsust tõendatud. Inimravimite komitee võtab arvesse ka seda, et nende ravimite müügiloa hoidja, mille korral need näidustused on heaks kiidetud, pidas efektiivsuse andmeid ravimi riskide tasakaalustamiseks ebapiisavaks ja tegi ettepaneku näidustused kustutada.

Tuginedes kõigile olemasolevatele andmetele tolperisooni ohutuse ja efektiivsuse kohta, leidis inimravimite komitee, et ülitundlikkuse risk on palju suurem, kui oli tuvastatud varem, ja et seetõttu ületab kliiniline kasulikkus riske ainult piiratud näidustusel *insuldijärgse spastilisuse sümptomaatilise ravi täiskasvanutel*.

On teada, et ravimi ohutusprofiil võib oleneda ravimvormist. Et aga ülitundlikkus on pigem toimeaine kui ravimvormi omadus, on suukaudsete ravimvormide tuvastatud probleemid asjakohased ka parenteraalsete ravimvormide korral. Müügilubade hoidjal paluti esitada kõik olemasolevad andmed ravimi ohutuse ja annustamissoovituste toetuseks, kuid asjakohaseid andmeid hindamiseks ei esitatud, sest müügiloa hoidja leidis, et andmed ei ole piisavad otsustamiseks, kas kasulikkus ületab riske, ning tegi ettepaneku parenteraalsete ravimvormide müügiload tühistada.

Inimravimite komitee kinnitas tervishoiutöötajate teatise, milles edastatakse käesoleva läbivaatamise lõpptulemused.

Kasulikkuse ja riski suhe

Komitee järeldas, et tolperisooni sisaldavate suukaudsete ravimvormide kasulikkuse ja riski suhe on positiivne tavapärastes kasutustingimustes ainult insuldijärgse spastilisuse sümptomaatiliseks raviks täiskasvanutel vastavalt ravimiteabe kokkulepitud muudatustele.

Komitee järeldas ka, et tolperisooni sisaldavate parenteraalsete ravimvormide kasulikkuse ja riski suhe ei ole positiivne, ning soovib asjaomased müügiload tühistada.

Taasläbivaatamise menetlus

Pärast inimravimite komitee arvamuse ja soovitude vastuvõtmist inimravimite komitee 2012. aasta juuni koosolekul esitasid ettevõtted Gedeon Richter PLC ja PP Nature Balance taasläbivaatamise taotluse, sest mõlemad leidsid, et andmed tolperisooni kasutamise toetuseks näidustusel „lokomotoorsete haigustega seotud lihaste hüpertoonilisuse ja lihasspasmide ravi” on piisavad. Samuti ei nõustunud müügiloa hoidjad inimravimite komitee hinnanguga tolperisooni ohutusprofiili kohta.

Gedeon Richter PLC pakkus välja ravimi näidustuse järgmise piirangu: „lihasspasmide lühiaegne ravi ägedate mittespetsiifiliste alaseljavaludega täiskasvanutel”, maksimaalse ravikestusega 7 ööpäeva.

Inimravimite komitee hindas seepärast näidustuse olemasolevaid ohutusandmeid uuesti. Eelkõige vaatas inimravimite komitee uuesti läbi 4 koondanalüüsi (Alken 2005, Farkas 2011, Varga 2011a ja Varga 2011b) ja randomiseeritud kliiniliste uuringute (Pratzel 1995, Struck 2002 ja Struck 2004) tulemused ning palus komitee biostatistika töörühmal esitada koondanalüüsides kohta arvamusi. Pärast biostatistika töörühma hinnanguga tutvumist järeldas inimravimite komitee, et koondanalüüsides kasutatud statistikameetodite asjakohasus on väga probleemne, eelkõige põhjusel, et see põhines fikseeritud toime mudelitel, kuigi andmed selgusid olevat heterogeensed, aga eriti seepärast, et tõendavad andmed jäeti heaks kiitmata põhjusel, et need ei vastanud inimravimite komitee suunise *CHMP Points to consider* (CPMP/EWP/2330/99) põhikriteeriumidele. Inimravimite komitee järeldas seepärast, et mitte ükski esitatud koondanalüüsist ei toeta tolperisooni efektiivsust ei näidustusel „lokomotoorsete haigustega seotud lihaste hüpertoonilisuse ja lihasspasmide ravi” ega ka väljapakutud piiratud näidustusel.

Inimravimite komitee konsulteeris ka neuroloogia teadusnõuanderühmaga, kes kinnitas, et nende arvates ei toeta 4 koondanalüüsi tulemused tolperisooni efektiivsust. Üldkokkuvõttes leidis teadusnõuanderühm, et analüüsi ei tehtud sobival viisil ja esitatud andmed ei võimalda hinnata, kuidas analüüsist arvestati patsientide eri populatsioone ning raviparameetreid. Samuti oli teadusnõuanderühm arvamusel, et analüüsides alusel ei ole võimalik otsustada tolperisooni efektiivsust ega tuvastada ühtki patsientide alamrühma, kellele oleks tolperisoonravi muust ravist kasulik.

Inimravimite komitee arvestas ka hiljuti toimunud metaanalüüsi tulemusi, mis esitati suuliste selgituste andmisel 2012. aasta oktoobris, aga väljendas ettevaatust selle analüüsi metodoloogia ning analüüsi kaasatud individuaalsete uuringute kvaliteedi suhtes. Komitee otsustas seepärast, et metaanalüüs ei anna täiendavaid toetavaid andmeid tolperisooni efektiivsuse kohta. Komitee kaalus ka müügiloo hoidja ettepanekut korraldada esildismenetluse järel kliiniline uuring, milles koguda täiendavaid andmeid tolperisooni efektiivsuse kohta väljapakutud piiratud alaseljavalu näidustusel, ja tutvus nimetatud uuringu kokkuvõtva kavaga. Komitee leidis siiski, et selline uuring ei oleks piisav, et anda otsustavaid tõendeid tolperisooni võimaliku efektiivsuse kohta väljapakutud näidustusel, eelkõige uuringu lühiajalise plaanitud raviperioodi tõttu.

Tolperisooni ohutuse osas vaatas inimravimite komitee läbi olemasolevad ohutusandmed ja jäi oma esialgsete järelduste juurde, et tolperisooni kasutamine on seotud ülitundlikkusreaktsioonide riskiga, millest olemasolevate andmete kohaselt võib 10% teatatud ülitundlikkusjuhtudest pidada eluohtlikeks. 90%-l ülitundlikkusreaktsioonide juhtudest peeti põhjuslikku seost tolperisooniga vähemalt võimalikuks.

Arvestades kõiki olemasolevaid andmeid tolperisooni ohutuse ja efektiivsuse kohta ning olles tutvunud biostatistika töörühma ja teadusnõuanderühma arvamustega, kinnitas inimravimite komitee oma esialgset järeldust, et ülitundlikkuse risk on suurem, kui oli tuvastatud esmase müügiloo väljaandmise ajal, mistõttu tolperisooni riskid näidustusel „lokomotoorsete haigustega seotud lihaste hüpertoonilisuse ja lihasspasmide ravi” ning ka väljapakutud piiratud näidustusel „lihasspasmide lühiaegne ravi ägedate mittespetsiifiliste alaseljavaludega täiskasvanutel” on suuremad kui selle kasulikkus.

Inimravimite komitee järeldas seetõttu, et tolperisooni sisaldavate suukaudsete ravimite kasulikkuse ja riski suhe on tavatingimustel kasutamisel positiivne üksnes insuldijärgse spastilisuse sümptomaatilises ravis täiskasvanutel, kui ravimiteabesse tehakse kokkulepitud muudatused.

Müügiloo tingimuste muutmise/tühistamise alused

Arvestades, et

- komitee leidis, et ülitundlikkusreaktsioonide risk on olulisem, kui oli tuvastatud varem;
- komitee on arvamusel, et tolperisooni kliiniliselt olulist efektiivsust tõendavad andmed praegu heakskiidetud näidustustel on äärmiselt piiratud, mille tõttu ületab tuvastatud risk nendel näidustustel võimalikku kasulikkust;
- komitee on arvamusel, et on olemas tõendavad andmed tolperisooni kliiniliselt olulise efektiivsuse insuldijärgse spastilisuse sümptomaatilises ravis täiskasvanutel,
- komitee leidis, et tolperisooni sisaldavate suukaudsete ravimvormide kasulikkuse ja riski suhe tavapärastel kasutustingimustel
 - on positiivne insuldijärgse spastilisuse sümptomaatilises ravis täiskasvanutel,
 - ei ole positiivne lokomotoorsete haigustega seotud lihaste hüpertoonilisuse ja lihasspasmide ravis,
 - ei ole positiivne ortopeediliste ja traumaoperatsioonide järgses taastusravis,
 - ei ole positiivne obliteratiivsete vaskulaarsete haiguste ning vaskulaarse innervatsiooni häiretest tulenevate sündroomide ravis,
 - ei ole positiivne Little'i tõve ja teiste düstooniaga kulgevate entsefalopaatiate korral;
- komitee leidis ka, et heakskiidetud annustamissoovituste efektiivsust toetavate asjakohaste andmete puudumisel ületab tuvastatud ülitundlikkuse risk tolperisooni sisaldavate parenteraalsete ravimvormide võimaliku kasulikkuse.

Eelöeldule tuginedes järeldas komitee, et tolperisooni sisaldavate suukaudsete ravimvormide kasulikkuse ja riski suhe on tavapärastes kasutustingimustes positiivne ainult insuldijärgse spastilisuse sümptomaatilises ravis täiskasvanutel, arvestades ravimiteabe kokkulepitud muudatusi.

Komitee järeldas ka, et tolperisooni sisaldavate parenteraalsete ravimvormide kasulikkuse ja riski suhe ei ole positiivne, ning soovib asjaomased müügiload tühistada.

Sel põhjusel soovitas inimravimite komitee direktiivi 2001/83/EÜ artikli 32 lõike 4 punkti d kohaselt:

- muuta I lisas loetletud ravimite suukaudsete ravimvormide müügilubade tingimusi, millele vastavad ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe asjakohased jaotised on esitatud III lisas;
- tühistada I lisas loetletud ravimite parenteraalsete ravimvormide müügiload.

Müügilubade tingimused on esitatud IV lisas.

Lahknevad seisukohad on lisatud arvamusele.