

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas

keisti (*geriamųjų preparatų*) rinkodaros teisės sąlygas

ir

panaikinti (*parenteralinių preparatų*) rinkodaros teisę

Mokslinės išvados

Preparatų, kurių sudėtyje yra tolperizono, (žr. I priedą) mokslinio įvertinimo bendroji santrauka

Tolperizonas yra centrinę nervų sistemą veikianti, raumenis atpalaiduojanti medžiaga, kuri pirmą kartą susintetinta 1956 m., o klinikinėje praktikoje naudojama nuo praėjusio amžiaus 7-o dešimtmečio. Tikslus veikimo mechanizmas ne visiškai ištirtas. Ši medžiaga stipriai jungiasi prie nervinio audinio, o jo didžiausia koncentracija susidaro galvos smegenų kamieno, stuburo smegenyse ir periferiniuose nervuose. Cheminė tolperizono struktūra panaši į lidokaino, be to, tolperizonas, panašiai kaip lidokainas, turi membraną stabilizuojantį poveikį. Tolperizonas mažina natrio srautą per izoliuoto nervo membraną (šio poveikio stiprumas priklauso nuo jo dozės), todėl veikimo potencialo amplitudė ir dažnis mažėja. Be to, įrodyta, kad tolperizonas slopinamai veikia nuo įtampos priklausomus Ca^{2+} kanalus, o tai leidžia manyti, kad tolperizonas ne tik stabilizuoja membraną, bet ir gali slopinti transiterio išsiskyrimą. Tolperizonas veikia 3 lygmenimis:

- periferinių nervų lygmeniu – stabilizuoja neuronų membraną, todėl mažina veikimo potencialo amplitudę ir dažnį. Jis gali slopinti skausmo sukeltus patologinius periferinių nervų impulsus, kurie gali paskatinti įvairius motorinius arba vegetatyvinius refleksus, dėl kurių padidėja raumenų tonusas;
- centrinės nervų sistemos ir stuburo lygmeniu – tolperizonas mažina padidėjusį monosinapsinio ir polisinapsinio refleksų aktyvumą (šio poveikio stiprumas priklauso nuo dozės) iki fiziologinio lygmens. Šis poveikis išsamiai ištirtas su keliais gyvūnų modeliais;
- centrinės nervų sistemos ir retikulinio audinio lygmeniu – sutrikus supraspinalinės fasilitacinės ir inhibicinės kontrolės pusiausvyrai, taip pat gali padidėti refleksinis aktyvumas ir raumenų tonusas. Tolperizonas slopina retikulinio audinio ir spinalinę fasilitaciją galvos smegenų kamieno, be to, nustatyta, kad jis veiksmingas siekiant sumažinti eksperimentinį retikulinio audinio kilmės gama sustingimą (angl. *gamma-rigor*);

Preparatai, kurių sudėtyje yra tolperizono, šiuo metu patvirtinti šiose ES šalyse: Bulgarijoje, Kipre, Čekijoje, Vokietijoje, Vengrijoje, Latvijoje, Lietuvoje, Lenkijoje, Rumunijoje ir Slovakijoje.

Toliau nurodytos indikacijos patvirtintos ne mažiau kaip vienoje valstybėje narėje (konkrečios skirtingų preparatų indikacijos formuluotės gali skirtis):

- trumpalaikis ar ilgalaikis patologiškai padidėjusio skeleto raumenų tonuso, esant organiniams neurologiniams sutrikimams, gydymas;
- raumenų hipertoniškumo ir raumenų spazmų, susijusių su lokomotorinėmis ligomis (pvz., spondiloze, spondilartroze, cervikalinio ir juosmens srities sindromais, didžiųjų sąnarių artroze), gydymas;
- reabilitacija po ortopedinių ir potrauminių operacijų;
- obliteracinių kraujagyslių ligų ir sindromų, sukeltų sutrikusios kraujagyslių inervacijos, (pvz., akrocianozės, *dysbasia angioneurotica intermittens*) gydymas;
- Litlio liga (*diplegia spastica infantilis*) ir kitos encefalopatijos, kuriomis sergant pasireiškia distonija.

2011 m. liepos 15 d. Vokietija pradėjo kreipimosi procedūrą pagal Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį. Vokietija laikėsi nuomonės, kad poregistraciniu etapu gauti gausūs pranešimai apie padidėjusio jautrumo reakcijas kelia rūpestį dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra tolperizono, saugumo, ir tai yra svarbiau už jų veiksmingumo įrodymus, kurių yra labai nedaug. Todėl Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) paprašyta pateikti savo nuomonę, ar nereiktų keisti

vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra tolperizono, ir susijusių pavadinimų rinkodaros teisių sąlygų, sustabdyti jų rinkodaros teisių galiojimą, jas panaikinti ar palikti.

Klinikinis veiksmingumas

Patologiškai padidėjusio skeleto raumenų tonuso, esant organiniams neurologiniams sutrikimams, gydymas

Ši indikacija iš esmės paremta P. Stamenovos (*Stamenova*, 2005) atliktu tyrimu, kurio kokybė priimtina. Atliekant šį atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą, daugiacentrį tyrimą, įrodytas tolperizono veiksmingumas simptomiškai gydant pacientus, kuriems po insulto pasireiškia spastiškumas.

Atliekant šį tyrimą naudota *Ashworth* skalė yra patvirtinta ir plačiai pripažįstama spastiškumo laipsnio klinikinio vertinimo priemonė. P. Stamenovos atlikto tyrimo metu bendros numatytos gydyti (angl. *intention-to-treat*, ITT) populiacijos vertinimas pagal *Ashworth* skalę vidutiniškai pagerėjo 32 proc., o pacientų, kurie vartojo 300–450 mg vaistinio preparato per parą, pogrupio – 42 proc. *Van Denburg et al.* (2008) nustatė kliniškai reikšmingą vertinimo pagal *Ashworth* skalę 33 proc. pokyčio ir vertinimo pagal Gydytojo visuotinio pacientų, kuriems po insulto pasireiškia spastiškumas, vertinimo skalę 1 balo pokyčio sąsają. Pagerėjus vertinimui pagal *Ashworth* skalę, kartu nustatytas statistiškai reikšmingas tolperizonui palankus tyrėjo atlikto bendro veiksmingumo vertinimo skirtumas. Kiti funkciniai antriniai parametrai (t. y. modifikuotas Bartelio (*Barthel*) indeksas, kuriuo vertinamas paciento kasdienis gyvenimas, gebėjimas atlikti įprastus darbus ir ištvermė einant) buvo nuosekliai palankesni tolperizonui (lyginant su placebo). Galutinio vizito metu vidutinis ilgiausias per 2 minutes nueitas atstumas tolperizono grupėje buvo maždaug 70 metrų, o placebo grupėje – 40 metrų.

P. Stamenovos atlikto tyrimo metu pacientams skiriamą dozę buvo galima titruoti iki 900 mg per parą, todėl šiuo metu preparato charakteristikų santraukoje patvirtintomis dozėmis (150–450 mg) buvo gydoma tik dalis (35 proc.) tolperizono grupės pacientų. Tačiau pacientų pogrupio, kurie buvo gydomi iki 450 mg tolperizono paros doze, veiksmingumo rezultatai neprieštaravo visos ITT populiacijos rezultatams. Taigi, P. Stamenovos atliktą tyrimą galima laikyti teigiamu tyrimu, iš kurio rezultatų matyti, kad tolperizono poveikis yra kliniškai reikšmingas gydant pacientus, kuriems po insulto pasireiškia spastiškumas.

Priešingai, atliekant pirmiau laiko nutrauktą bendrovės „Avigen“ tyrimą AV650-018 (2007), nepavyko įrodyti vaistinio preparato poveikio gydant išsėtine skleroze sergančius pacientus. Iš preliminarų analizės rezultatų matyti, kad vaistinio preparato poveikis nebuvo statistiškai reikšmingas nė pagal vieną vertintą veiksmingumo kriterijų atskaitos tašką.

Z. Fehero atlikto tyrimo (*Feher*, 1985) metu naudota Rivermedo (*Rivermead*) skalė, kuri patvirtinta kaip labai veiksminga ir patikima insultą patyrusių pacientų motorinės funkcijos vertinimo skalė. Kadangi nebuvo sudaryta placebo kontroliuojama grupė, įvertinti rezultatus, kad būtų galima patvirtinti jų vientisumą, sudėtinga, nepaisant to, šio atsitiktinės atrankos, dvigubai koduoto, preparatu su veikliąja medžiaga kontroliuojamo tyrimo duomenys patvirtina tolperizono veiksmingumą siekiant pagerinti pacientų, kuriems pasireiškia neurologinių sutrikimų sukeltas spastiškumas, judrumą.

A. Melkos atlikto tyrimo (*Melka*, 1997) metu sumažėjus pacientų raumenų tonusui (vertinta pagal *Ashworth* skalę), kartu nustatytas kliniškai reikšmingas nuoseklus funkcinio parametru pagerėjimas. Tačiau šiame tyrime dalyvavo tik tie pacientai, kuriems spastiškumą sukėlė neurolatirizmas (angl. *neurolathyrism*). Neurolatirizmu serga daugiausia jauni suaugę vyrai bado metu ir paprastai tokios ligos atvejų Europos šalyse nepasitaiko, todėl sprendimas generalizuoti šio tyrimo rezultatus ir pritaikyti juos esamai indikacijai yra abejotinas. A. Melkos atliktą tyrimą galima vertinti tik kaip tyrimą, kuris suteikė papildomų įrodymų tolperizono veiksmingumui gydant neurologinių ligų sukeltą spastiškumą patvirtinti.

Vertinant visus esamus duomenis bendrai, matyti, kad tolperizono poveikis gydant neurologinių sutrikimų sukeltą spastiškumą yra nedidelis. Svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad tolperizono veiksmingumo įrodymai pagrįsti daugiausia P. Stamenovos atlikto tyrimo, kuriame dalyvavo tik tie pacientai, kuriems spastiškumas pasireiškė patyrus insultą, rezultatais.

Raumenų hipertoniškumo ir raumenų spazmų, susijusių su lokomotorinėmis ligomis, gydymas

Atliktas vienintelis su šia indikacija susijęs tyrimas, kuris patvirtino tolperizono pranašumą prieš placebo pagal pagrindinius gydymo rezultatus (Pratzel, 1995), tačiau tokie duomenys gauti į apskaičiavimo formulę įtraukus naują parametą, kuris buvo nustatytas ne iš anksto, o tik atliekant *post hoc* veiksmingumo analizę. Jeigu veiksmingumo įrodymus siekiama surinkti atliekant tyrimą, naujus parametrus reikia patvirtinti iš anksto. Be to, padidėjus spaudimo sukeliama skausmo slenksčiui (angl. *pressure pain threshold*, PPT), pacientų judrumas atitinkamai nepadidėjo. Todėl spaudimu paskatinto skausmo slenksčio sumažėjimo negalima vertinti kaip kliniškai reikšmingo poveikio pacientams, kuriems pasireiškia skausmingi refleksinių raumenų spazmai.

Strucko atliktu tyrimu (Struck, 2002) nepavyko patvirtinti reikšmingo pacientų būklės pagerėjimo pagal pirminį kritinį atskaitos tašką, o du antrinius parametrus, pagal kuriuos nustatytas statistiškai reikšmingas pagerėjimas, būtų galima vadinti subjektyviais ir jie nelaikomi kliniškai reikšmingais, atsižvelgiant į tai, kad kartu nebuvo nustatyta atitinkamo pacientų būklės pagerėjimo pagal kliniškai svarbius parametrus, kaip antai skausmo intensyvumą, skausmą judant ir judumą. Strucko 2004 m. tyrimu taip pat nepavyko patvirtinti reikšmingo pacientų būklės pagerėjimo pagal pirminį kritinį atskaitos tašką. Be to, visų pacientų gydymas pradėtas nuo vaisto dozių, didesnių už patvirtintą dozę. L. Hodinkos atliktu tyrimu (Hodinka, 2001) taip pat nepavyko nustatyti svarbaus pirminio kritinio atskaitos taško įverčių skirtumo, o vienintelis laikinas reikšmingas skirtumas buvo nustatytas atliekant vertinimą pagal Rolando-Moriso (Roland-Morris) neįgalumo skalę 7-ą dieną, tačiau 14-ą dieną tas skirtumas išnyko.

Todėl galima padaryti išvadą, kad iš keturių pagrindinių su šia indikacija susijusių tyrimų, kurie pateikti suteikus pirminę rinkodaros teisę, vienas tyrimas turi esminių trūkumų, o kitais 3 tyrimais nepavyko įrodyti tolperizono poveikio gydymo veiksmingumui.

Reabilitacija po ortopedinių ir potrauminių operacijų

Su šia indikacija susiję duomenys gauti atlikus du stebimuosius tyrimus (1986 ir 1989 m.), kuriuose dalyvavo iš viso 166 pacientai, kelias savaites vartoję po 450 mg tolperizono per parą. Atliekant abu tyrimus, tolperizoną vartojo labai skirtingi reabilitacijos programoje dalyvaujantys pacientai, todėl neįmanoma atskirti tolperizono poveikio nuo kitų intervencinių priemonių poveikio, taigi, šie duomenys nepatvirtina tolperizono veiksmingumo taikant gydymą pagal šią konkrečią indikaciją.

Obliteracinių kraujagyslių ligų ir sindromų, sukeltų sutrikusios kraujagyslių inervacijos, gydymas

Informacijos apie tolperizono veiksmingumą taikant gydymą pagal šią indikaciją yra labai nedaug. Geros klinikinės praktikos reikalavimus atitinkančių tyrimų neatlikta; atliktas vienas preparatu su veikliąja medžiaga kontroliuojamas tyrimas ir keli stebimieji tyrimai. Preparatu su veikliąja medžiaga kontroliuojamas tyrimas buvo atviras tyrimas, kurį atliekant pentoksifilinas naudotas kaip kontrolinis vaistas, o jame iš viso dalyvavo 70 pacientų.

Litlio liga ir kitos encefalopatijos, kuriomis sergant pasireiškia distonija

Informacijos apie tolperizono veiksmingumą taikant gydymą pagal šią indikaciją yra labai nedaug. Vieninteliai su šia indikacija susiję tyrimai, kurie buvo atlikti, yra stebimieji tyrimai, juose dalyvavo labai skirtingi pacientai, o jų metu surinkta itin mažai informacijos.

Parenteraliniai preparatai

Buvo atlikti keli tyrimai, kurių metu naudoti parenteraliniai preparatai. Daugiausia tai yra stebimieji tyrimai, o jų duomenis patvirtinančių dokumentų yra itin mažai. Vieninteliai dvigubai koduoti, placebo kontroliuojami tyrimai, kuriuos atliekant pacientai vartojo parenteralinius tolperizono preparatus ir taikyti priimtini metodologiniai standartai, susiję su tokiomis indikacijomis, pagal kurias vartojamo tolperizono veiksmingumas nebuvo patvirtintas, kurios niekada nebuvo patvirtintos arba tuose tyrimuose dalyvavo tik labai nedaug pacientų, kurie buvo gydomi pagal minėtą indikaciją. Duomenų rekomendacijoms dėl vaistinių preparatų dozavimo pagrįsti nepateikta.

Klinikinis saugumas

Nors pranešimų apie mirtinus padidėjusio jautrumo atvejus negauta, maždaug 10 % visų su tolperizonu susijusių atvejų, apie kuriuos pranešta, kilo pavojus paciento gyvybei. Padidėjusio jautrumo reakcijos sudaro daugiau kaip pusę spontaninių pranešimų vaisto pradininkų duomenų bazėje, šiek tiek mažiau pranešimų susiję su nepageidaujamais reiškiniais pagal organų sistemų klases – virškinimo trakto sutrikimais, bendraisiais sutrikimais ir vartojimo vietos pažeidimais bei nervų sistemos sutrikimais. Iš spontaninių pranešimų analizės matyti, kad padidėjusio jautrumo reakcijos dažniau pasireiškia moterims, taip pat pacientams, kurie anksčiau sirgo ar dabar serga alergine liga, arba pacientams, kartu vartojantiems nesteroidinius vaistus nuo uždegimo ar kitus analgetikus. Priežastinis ryšys su tolperizonu įvertintas kaip galimas arba labiau tikėtinas 90 % visų padidėjusio jautrumo reakcijų atveju.

Spontaniniuose pranešimuose ir tyrimų ataskaitose pateikiami duomenys skiriasi. Nors atliekant pateiktus tyrimus nustatyta nedaug padidėjusio jautrumo reakcijų atvejų, pranešimai apie tokias reakcijas sudaro daugiau kaip pusę visų spontaninių pranešimų. Padidėjusio jautrumo reakcija gali būti labai svarbi, be to, gauta pranešimų apie anafilaksinių reakcijų (anafilaksinio šoko) atvejus. Šiuo metu patvirtintuose preparato informaciniuose dokumentuose nepakankamai išsamiai aprašyta padidėjusio jautrumo rizika ir ši informacija netinkamai pateikiama pacientams – susipažinę su šia informacija pacientai turėtų galėti kuo anksčiau atpažinti padidėjusio jautrumo požymius. Taip pat atkreipiamas dėmesys į tai, kad Vokietijoje gaunama gerokai daugiau pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas, nei suskaičiuojama rinkodaros teisės turėtojo duomenų bazėje.

Su tolperizonu susijusio padidėjusio jautrumo mechanizmas nežinomas. Spėjama, kad tolperizono metabolitai – hapteno darinių forma – aktyvina paciento imuninę sistemą vykstant kovalentinei baltymų modifikacijai, arba kad tokios reakcijos pasireiškia dėl to, kad tolperizonas yra struktūriškai panašus į vietinio poveikio anestetiką lidokainą.

Nesant atitinkamų duomenų, neįmanoma padaryti tvirtų išvadų apie tolperizono įtaką inkstų ar kepenų veiklai, nors esami duomenys nekelia jokių abejonių dėl jo saugumo šiems organams.

Pastebėta, kad į preparato charakteristikų santraukoje pateikiamą informaciją apie vaistų sąveiką, poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus bei maisto poveikį farmakokinetiniams parametrais neįtraukti turimi naujausi duomenys. Taip pat atkreiptas dėmesys į tai, kad ne visų preparatų informaciniuose dokumentuose nurodyti tokie nepageidaujami reiškiniai, kaip sumišimas ir hiperhidrozė, ir, kad šią informaciją reikėtų suderinti.

Gerai žinoma, kad preparato saugumo charakteristikos gali skirtis dėl jo farmacinės formos. Bet kadangi padidėjęs jautrumas yra veikliosios medžiagos sukeliamą reakciją, o ne su farmacine forma susijusi vaisto savybė, abejonės, kurių iškilo dėl geriamųjų preparatų, svarbios vertinant ir parenteralinius preparatus. Bendrovės, kuriai priklauso šių preparatų rinkodaros teisės, paprašyta pateikti visus esamus duomenis parenteralinių preparatų saugumui ir su jų dozavimu susijusioms rekomendacijoms patvirtinti, tačiau jokių susijusių duomenų rinkodaros teisės turėtojas vertinimui nepateikė, pats prieidamas prie išvados, kad nepakanka duomenų, kurie leistų padaryti išvadą, kad parenteralinių preparatų teikiama nauda yra didesnė už jų keliamą riziką, ir pasiūlė panaikinti jų rinkodaros teises.

Bendroji išvada

CHMP apsvarstė visus turimus duomenis apie tolperizono saugumą ir veiksmingumą.

Nors pranešimų apie mirtinus padidėjusio jautrumo atvejus negauta, maždaug 10 proc. visų su tolperizonu susijusių atvejų, apie kuriuos pranešta, kilo pavojus paciento gyvybei. Padidėjusio jautrumo reakcijos sudaro daugiau kaip pusę spontaninių pranešimų vaisto pradininkų duomenų bazėje, šiek tiek mažiau pranešimų susiję su nepageidaujamais reiškiniais pagal organų sistemų klases – virškinimo trakto sutrikimais, bendraisiais sutrikimais ir vartojimo vietos pažeidimais bei nervų sistemos sutrikimais. Iš spontaninių pranešimų analizės matyti, kad padidėjusio jautrumo reakcijos dažniau pasireiškia moterims, taip pat pacientams, kurie anksčiau sirgo ar dabar serga alergine liga, arba pacientams, kartu vartojantiems nesteroidinius vaistus nuo uždegimo ar kitus analgetikus. Priežastinis ryšys su tolperizonu įvertintas kaip galimas arba labiau tikėtinas 90 proc. visų padidėjusio jautrumo reakcijų atveju.

Spontaniniuose pranešimuose ir tyrimų ataskaitose pateikiami duomenys skiriasi. Nors atliekant pateiktus tyrimus nustatyta nedaug padidėjusio jautrumo reakcijų atvejų, pranešimai apie tokias reakcijas sudaro daugiau kaip pusę visų spontaninių pranešimų. Padidėjusio jautrumo reakcija gali būti labai svarbi, be to, gauta pranešimų apie anafilaksinių reakcijų (anafilaksinio šoko) atvejus. Šiuo metu patvirtintuose preparato informaciniuose dokumentuose nepakankamai išsamiai aprašyta padidėjusio jautrumo rizika ir ši informacija netinkamai pateikiama pacientams – susipažinę su šia informacija pacientai turėtų galėti kuo anksčiau atpažinti padidėjusio jautrumo požymius. Taip pat atkreipiamas dėmesys į tai, kad Vokietijoje gaunama gerokai daugiau pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas, nei suskaičiuojama rinkodaros teisės turėtojo duomenų bazėje.

Nesant atitinkamų duomenų, neįmanoma padaryti tvirtų išvadų apie tolperizono įtaką inkstų ar kepenų veiklai, nors esami duomenys nekelia jokių abejonių dėl jo saugumo šiems organams.

Su tolperizonu susijusio padidėjusio jautrumo mechanizmas nežinomas. Viena iš hipotezių yra ta, kad padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškia todėl, kad tolperizonas struktūriškai panašus į vietinio poveikio anestetiką lidokainą, todėl preparato informaciniuose dokumentuose turi būti nuosekliai aprašyta kryžminių reakcijų rizika. Be to, preparato informacinius dokumentus reikėtų atnaujinti, kad visų preparatų informaciniuose dokumentuose būtų pateikta nuosekli ir naujausia informacija apie vaistų sąveikas, gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus, maisto poveikį vaisto biologiniam įsisavinamumui, įtaką inkstų ar kepenų veiklai ir nepageidaujamas reakcijas.

Kalbant apie veiksmingumą, iš esamų duomenų matyti, kad tolperizono poveikis gydant neurologinių sutrikimų sukeltą spastiškumą, yra nedidelis, tačiau svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad tolperizono veiksmingumo įrodymai pagrįsti daugiausia P. Stamenovos atlikto tyrimo, kuriame dalyvavo tik tie pacientai, kuriems spastiškumas pasireiškė patyrus insultą, rezultatais.

Atitinkamų su lokomotorinių ligų gydymo indikacija susijusių tyrimų taip pat atlikta; dauguma iš jų nepavyko įrodyti preparato veiksmingumo. Vienintelis su šia indikacija susijęs tyrimas, kurio rezultatai buvo teigiami, turi reikšmingų metodologinių trūkumų, dėl kurių neįmanoma padaryti išvadų dėl preparato veiksmingumo.

Dėl kitų indikacijų (reabilitacija po ortopedinių ir potrauminių operacijų, obliteracinių kraujagyslių ligų ir sindromų, sukeltų sutrikusios kraujagyslių inervacijos, gydymas bei Litlio liga ir kitos encefalopatijos, kuriomis sergant pasireiškia distonija) – tolperizono veiksmingumo įrodymų itin mažai ir jie iš esmės pagrįsti nedidelio masto tyrimais, kurių modelis buvo netinkamas, o populiacija – nevienalytė. Todėl laikomasi nuomonės, kad tolperizono veiksmingumas taikant gydymą pagal šias indikacijas nepatvirtintas. Šiuo klausimu CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad preparatų, kurių preparato informaciniuose dokumentuose patvirtintos šios indikacijos, rinkodaros teisės turėtojas priėjo prie išvados, kad tolperizono veiksmingumo įrodymų nepakanka, kad jais būtų galima kompensuoti su šiuo preparatu susijusią riziką ir pasiūlė išbraukti šias indikacijas.

Atsižvelgdamas į visus turimus duomenis apie tolperizono saugumą ir veiksmingumą, CHMP laikėsi nuomonės, kad padidėjusio jautrumo rizika reikšmingesnė, nei nustatyta anksčiau, ir kad dėl šios priežasties patvirtinta klinikinė jo nauda yra didesnė už jo keliamą riziką taikant gydymą tik pagal apribotą indikaciją „*suaugusiųjų, kuriems po insulto pasireiškia spastiškumas, simptominis gydymas*“.

Gerai žinoma, kad preparato saugumo charakteristikos gali skirtis dėl jo farmacinės formos. Bet kadangi padidėjęs jautrumas yra veikliosios medžiagos sukeliama reakcija, o ne su farmacine forma susijusi vaisto savybė, abejonės, kurių iškilo dėl geriamųjų preparatų, svarbios vertinant ir parenteralinius preparatus. Bendrovės, kuriai priklauso šių preparatų rinkodaros teisės, paprašyta pateikti visus esamus duomenis parenteralinių preparatų saugumui ir su jų dozavimu susijusioms rekomendacijoms patvirtinti, tačiau jokių susijusių duomenų rinkodaros teisės turėtojas vertinimui nepateikė, pats priėjęs prie išvados, kad nepakanka duomenų, kurie leistų padaryti išvadą, kad parenteralinių preparatų teikiama nauda yra didesnė už jų keliamą riziką, ir pasiūlė panaikinti jų rinkodaros teises.

CHMP patvirtino pranešimą, t. y. pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (angl. *Dear Healthcare Professional Communication*, DHPC), kuriuo jie bus informuoti apie šios peržiūros rezultatus.

Naudos ir rizikos santykis

Komitetas priėjo prie išvados, kad įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamų geriamųjų preparatų, kurių sudėtyje yra tolperizono, naudos ir rizikos santykis yra teigiamas tik simptomiškai gydant suaugusiuosius, kuriems po insulto pasireiškia spastiškumas, tačiau reikia atsižvelgti į preparato informacinių dokumentų pakeitimus, dėl kurių sutarta.

Komitetas taip pat padarė išvadą, kad parenteralinių preparatų, kurių sudėtyje yra tolperizono, naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas ir rekomenduoja panaikinti susijusias rinkodaros teises.

Pakartotinio nagrinėjimo procedūra

2012 m. birželio mėn. įvykusiame posėdyje priėmus CHMP nuomonę ir rekomendacijas, iš bendrovių „Gedeon Richter PLC“ ir „PP Nature Balance Lizenz GmbH“ gautas prašymas pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę; pareiškėjai laikėsi nuomonės, jog yra pakankamai duomenų, patvirtinančių, kad pagal *raumenų hipertoniškumo ir raumenų spazmų, susijusių su lokomotorinėmis ligomis, gydymo* indikaciją vartojamas tolperizonas yra veiksmingas. Rinkodaros teisės turėtojai taip pat nesutiko su CHMP atliktu tolperizono saugumo charakteristikų vertinimu. „Gedeon Richter PLC“ pasiūlė apriboti tolperizono indikaciją, numatant ne ilgesnę kaip 7 dienų gydymo šiuo vaistu trukmę, ir patvirtinti tokią jos formulotę: „*Suaugusiems pacientams, kurie kenčia nuo ūmaus nespecifinio apatinės nugaros dalies skausmo, pasireiškiančių raumenų spazmų trumpalaikis gydymas*“.

Todėl CHMP atliko naują turimų pagal susijusią indikaciją vartojamo tolperizono veiksmingumo duomenų vertinimą. CHMP pakartotinai įvertino 4 bendras atsitiktinės atrankos klinikinių tyrimų (Pratzel, 1995; Struck, 2002 ir 2004) duomenų analizes (Alken, 2005; Farkas, 2011; Varga, 2011a ir 2011b) ir paprašė biostatistikos darbo grupės (BSWP) pateikti savo nuomonę apie bendrų duomenų analizių duomenis. Susipažinęs su BSWP atliktu vertinimu, CHMP priėjo prie išvados, kad atliekant minėtas bendras duomenų analizes taikytų statistinių metodų tinkamumas kelia rimtų abejonų, daugiausia dėl to, kad jie buvo pagrįsti fiksuotų poveikių modeliais, nors jų heterogeniškumas akivaizdus; tačiau pagrindinė priežastis, dėl kurios surinkti įrodymai buvo atmesti, susijusi su tuo, kad nesilaikyta CHMP dokumente dėl dalykų, į kuriuos būtina atsižvelgti teikiant metaanalizių duomenis (angl. *CHMP Points to consider*, CPMP/EWP/2330/99) nustatytų svarbiausių kriterijų. Dėl šių priežasčių CHMP laikėsi nuomonės, kad nė vienos iš pateiktų bendrų duomenų analizių negalima naudoti pagal indikaciją „*raumenų hipertoniškumo ir raumenų spazmų, susijusių su lokomotorinėmis ligomis, gydymas*“ vartojamo tolperizono veiksmingumui įrodyti; pasiūlytos apribotos indikacijos atveju jos taip pat netinka.

CHMP taip pat konsultavosi su Neurologijos mokslinių konsultacijų grupe (MKG). MKG pareiškė, kad jų nuomone, minėtų 4 bendrų duomenų analizių rezultatai nepatvirtina tolperizono veiksmingumo. Apskritai MKG laikėsi nuomonės, kad analizės buvo atliktos netinkamai ir kad pagal pateiktus duomenis neįmanoma įvertinti, kaip rengiant analizes buvo atsižvelgta į įvairias populiacijas ir gydymo priemonių charakteristikas. MKG taip pat išreiškė nuomonę, jog remiantis šiais duomenimis neįmanoma padaryti jokių išvadų dėl tolperizono veiksmingumo ar nustatyti konkrečius pacientų pogrupius, kuriems gydymas tolperizonu būtų naudingas (palyginti su kitomis gydymo priemonėmis).

Be to, CHMP apsvarstė neseniai atliktą metaanalizę, kurią rinkodaros teisės turėtojai pateikė 2012 m. spalio mėn. įvykusio žodinio paaiškinimo metu; CHMP taip pat iškilo abejonių dėl analizės metodų ir į analizę įtrauktų pavienių tyrimų kokybės, todėl komitetas priėjo prie išvados, kad ši metaanalizė nesuteikė jokių papildomų duomenų tolperizono veiksmingumui patvirtinti. CHMP taip pat atkreipė dėmesį į rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymą užbaigus kreipimosi procedūrą atlikti klinikinį tyrimą, siekiant surinkti papildomų pagal pasiūlytą apribotą apatinės nugaros dalies skausmo indikaciją vartojamo tolperizono veiksmingumo įrodymų, bei susijusio tyrimo protokolo santraukos projektą. Tačiau komitetas laikėsi nuomonės, kad siekiant surinkti įtikinamų įrodymų, susijusių su galimu pagal pasiūlytą indikaciją vartojamo tolperizono veiksmingumu, pasiūlytas tyrimas netinka, visų pirma dėl pasiūlytos trumpos gydymo trukmės.

Dėl tolperizono saugumo – CHMP peržiūrėjo turimus su saugumu susijusius duomenis ir nepakeitė savo ankstesnių išvadų, kad tolperizonas kelia padidėjusio jautrumo reakcijų pavojų – iš duomenų matyti, kad 10 proc. visų užregistruotų padidėjusio jautrumo atvejų paciento gyvybei buvo iškilęs pavojus. 90 proc. visų padidėjusio jautrumo reakcijų atvejų priežastinis ryšys su tolperizonu įvertintas bent kaip „galimas“.

Remdamasis visais turimais duomenimis apie tolperizono saugumą ir veiksmingumą ir atsižvelgdamas į BSWP ir MKG nuomones, CHMP patvirtino savo pirminę išvadą, kad padidėjusio jautrumo pavojus yra didesnis už pirminės rinkodaros teisės suteikimo metu nustatytą pavojų ir kad dėl to pagal *raumenų hipertoniškumo ir raumenų spazmų, susijusių su lokomotorinėmis ligomis, gydymo* indikaciją ir pagal pasiūlytą apribotą *suaugusių pacientų, kurie kenčia nuo ūmaus nespecifinio apatinės nugaros dalies skausmo, pasireiškiančių raumenų spazmų trumpalaikio gydymo* indikaciją vartojamo tolperizono keliama rizika didesnė už jo teikiamą naudą.

Todėl komitetas priėjo prie išvados, kad įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamų geriamųjų preparatų, kurių sudėtyje yra tolperizono, naudos ir rizikos santykis yra teigiamas tik esant suaugusiųjų, kuriems po insulto pasireiškia spastiškumas, simptominio gydymo indikacijai ir padarius sutartus preparatų informacinių dokumentų pakeitimus.

Pagrindas keisti rinkodaros teisės sąlygas ir panaikinti rinkodaros teisę

Kadangi

- komitetas laikėsi nuomonės, kad padidėjusio jautrumo reakcijų rizika reikšmingesnė, nei nustatyta pirmiau;
- komiteto nuomone, įrodymų, patvirtinančių kliniškai reikšmingą tolperizono veiksmingumą pagal šiuo metu patvirtintas indikacijas, yra itin mažai, todėl galima pagal šias indikacijas vartojamo tolperizono nauda pacientams mažesnė už nustatytą riziką;
- komitetas taip pat laikosi nuomonės, kad turimi įrodymai patvirtina kliniškai reikšmingą tolperizono veiksmingumą simptomiškai gydant suaugusiuosius, kuriems po insulto pasireiškia spastiškumas;
- todėl komitetas laikėsi nuomonės, kad įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamų geriamųjų preparatų, kurių sudėtyje yra tolperizono, naudos ir rizikos santykis:

- yra teigiamas – simptomiškai gydant suaugusiuosius, kuriems po insulto pasireiškia spastiškumas;
 - nėra teigiamas – gydant raumenų hipertoniškumą ir raumenų spazmus, susijusius su lokomotorine liga;
 - nėra teigiamas – taikant reabilitaciją po ortopedinių ir potrauminių operacijų;
 - nėra teigiamas – gydant obliteracines kraujagyslių ligas ir sindromus, sukeltus sutrikusios kraujagyslių inervacijos;
 - nėra teigiamas – gydant Litlio ligą ir kitas encefalopatijas, kuriomis sergant pasireiškia distonija;
- komitetas taip pat priėjo prie išvados, kad nesant atitinkamų duomenų parenteralinių preparatų, kurių sudėtyje yra tolperizono, veiksmingumui – laikantis patvirtintų rekomendacijų dėl jų dozavimo – patvirtinti, galima jų nauda yra mažesnė už nustatytą padidėjusio jautrumo riziką;

todėl komitetas priėjo prie išvados, kad įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamų geriamųjų preparatų, kurių sudėtyje yra tolperizono, naudos ir rizikos santykis yra teigiamas tik simptomiškai gydant suaugusiuosius, kuriems po insulto pasireiškia spastiškumas, ir atsižvelgiant į preparato informacinių dokumentų pakeitimus, dėl kurių sutarta.

Komitetas taip pat padarė išvadą, kad parenteralinių preparatų, kurių sudėtyje yra tolperizono, naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas, ir rekomenduoja panaikinti susijusias rinkodaros teises.

Todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 32 straipsnio 4 dalies d punktu, CHMP rekomendavo:

- keisti I priede nurodytų geriamųjų vaistinių preparatų, kurių preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio atitinkami skyriai pateikiami šios nuomonės III priede, rinkodaros teisės sąlygas;
- panaikinti I priede nurodytų parenteralinių vaistinių preparatų rinkodaros teise.

Rinkodaros teisėms taikomos sąlygos išdėstytos IV priede.

Išsiskiriančios komiteto ir rinkodaros teisės turėtojų nuomonės pridedamos prie šios nuomonės.