

II PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN ATTEIKUMA PAMATOJUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

MYDERISON ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS

Tolperizons ir centrālas darbības miorelaksants, kas indicēts skeleta muskuļu spasticitātes novēršanai. Oriģinālpreparāts ir *Mydeton*, ko izstrādāja *Gedeon Richter, Ltd.*

Šī procedūra attiecas uz tolperizona apvalkoto tablešu pieteikumu, pamatojoties uz zinātniskām publikācijām, ar Ungāriju kā atsaucē dalībvalsti savstarpējās atzīšanas procedūrā (*MRP*). Reģistrācijas apliecības īpašnieks *Meditop Pharmaceutical Co. Ltd.* iesniedza *Myderison* reģistrācijas pieteikumu Čehijas Republikā, Vācijā, Lietuvā, Polijā, Rumānijā un Slovākijā.

Myderison reģistrācijas pieteikums tika iesniegts, kā tiesisko pamatu izmantojot plaši izmantotu zāļu (*WEU*) principu.

Jautājumu par iespējamu nopietnu sabiedrības veselības apdraudējumu aktualizēja Čehijas Republika, Lietuva un Slovākija.

CHMP izveidoja jautājumu un papildu risināmo problēmu sarakstu reģistrācijas apliecības īpašniekam, lai kļiedētu bažas par tolperizona iedarbīgumu (arī terapeitisko indikāciju un optimālo dienas devu), nekaitīgumu (zāļu mijiedarbību), kinētiskām īpašībām un lietošanas apjomu.

Lai pamatotu iesniegtos datus, reģistrācijas apliecības īpašnieks atsaucās uz reģistrētā oriģinālpreparāta (*Mydeton*) zāļu aprakstu. Publikācijas tika sadalītas trīs daļās atbilstoši indikācijām:

- a./ palielināts skeleta muskuļu tonuss un spasticitāte organisku neiroloģisku traucējumu dēļ;
- b./ muskuļu hipertoniya un muskuļu spazmas balsta un kustību sistēmas slimību gadījumā;
- c./ rehabilitācija pēc ortopēdiskas un traumatoloģiskas operācijas.

1. jautājums – reģistrācijas apliecības īpašnieku lūdza pierādīt iedarbīgumu un nekaitīgumu ierosinātās indikācijas gadījumā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza sešus atlasītu publikāciju kopsavilkumus, lai atbalstītu ierosināto indikāciju “*palielināts skeleta muskuļu tonuss un spasticitāte organisku neiroloģisku traucējumu dēļ*”. No šiem sešiem dokumentiem tikai viens (*Stamenova et al. 2005*) bija publicēts starptautiskas ekspertu grupas pārskatītā žurnālā. Pētījums bija placebo kontrolēts, nejaušināts, dubultmaskēts, augstiem standartiem atbilstošs devas titrēšanas pētījums. Rakstam ir zinātniska vērtība, un tas, šķiet, apstiprina tolperizona iedarbīgumu skeleta muskuļu spasticitātes mazināšanai pēc cerebrāla insulta. Taču šajā pētījumā lielākā daļa pacientu bija lietojuši tolperizonu lielākā devā nekā ieteikts oriģinālpreparāta zāļu aprakstā. Citi ir tikai novērojuma rakstura pētījumi, kongresu ziņojumi vai pārskati (publicēti Ungārijā) ar ierobežotu zinātnisku vērtību.

Lai atbalstītu ierosināto indikāciju, reģistrācijas apliecības īpašnieks turklāt iesniedza vairākas publikācijas par oriģinālpreparātu. Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza 15 kopsavilkumus par indikāciju “*muskuļu hipertoniya un muskuļu spazmas balsta un kustību sistēmas slimību gadījumā*”. No šīm 15 publikācijām tikai viena (*Pratzel et al 1996*) bija starptautiskas speciālistu grupas pārskatītā žurnālā ar pieņemamu standartu un zinātnisko vērtību (dubultmaskēts, nejaušināts, placebo kontrolēts pētījums). Šajā pētījumā pierādīts, ka tolperizons 300 mg dienas devā ir nozīmīgi iedarbīgāks par placebo, ārstējot sāpīgas reflektoras muskuļu spazmas pacientiem ar mugurkaula vai proksimālo locītavu slimībām. Taču nebija nozīmīgas kustīguma atšķirības ar tolperizonu un placebo ārstētiem pacientiem.

Sešās no pārējām publikācijām tika ziņots par salīdzinošu, bet atklātu pētījumu rezultātiem, un tolperizonu lietoja papildus ļoti komplicētai (medikamentozai un fizikālai) kombinētai terapijai. Citās publikācijās iekļauti dažādu novērojuma rakstura pētījumu, kongresu ziņojumu un lietošanas novērojumu rezultāti (publicēti Ungārijā).

Trešo *Mydenton* indikāciju “*rehabilitācija pēc ortopēdiskas un traumatoloģiskas operācijas*” atbalsta tikai divi novērojuma rakstura pētījumi. Šo publikāciju zinātniskā vērtība ir diezgan ierobežota.

Tolperizona nekaitīguma īpašības reģistrācijas apliecības īpašnieks nebija detalizēti analizējis. Ierobežotu informāciju par tolperizona nekaitīgumu var iegūt tikai no publikācijām, kas iesniegtas, lai atbalstītu tolperizona lietošanu atsevišķu iepriekš minēto indikāciju gadījumā. Šie dati liecina, ka tolperizona panesamība, lietojot klīnikā, ir bijusi laba, un šajos klīniskajos pētījumos novērotās blakusparādības (vispārējs ķermeņa vājums, nespēks un reibonis) parasti bija vieglas vai vidēji smagas un to dēļ ārstēšana nebija jāpārtrauc.

Zinātniskajā literatūrā publicēti arī trīspadsmit ziņojumi par nopietnākām blakusparādībām (alerģiskām/paaugstinātas jutības reakcijām); iesniegtajos dokumentos detalizēta tolperizona nekaitīguma īpašību, arī šo nopietno blakusparādību analīze nav pieejama. Epidemioloģisko pētījumu dati par tolperizona klīniskas lietošanas nekaitīgumu nav iesniegti.

Pamatojoties uz iesniegtajiem datiem, nevar noliegt, ka tolperizons varētu būt efektīvs un salīdzinoši drošs spasticitātes un sāpīgu muskuļu spazmu ārstēšanas līdzeklis organisku neiroloģisku traucējumu vai balsta un kustību sistēmas slimību gadījumā, bet zemā klīnisko pētījumu un iesniegto datu kvalitāte apgrūtinā vispārēju ieteikumu sniegšanu par pareizu tolperizona lietošanu reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātās indikācijas gadījumā.

CHMP uzskata, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtā dokumentācija nav pietiekama, lai pierādītu tolperizona iedarbīgumu un nekaitīgumu.

2. jautājums – reģistrācijas apliecības īpašniekam bija jāiesniedz pietiekama informācija par tolperizona hidrohlorīda farmakokinētiku un komentāri par iesniegto bibliogrāfisko datu nozīmību attiecībā uz preparātu, kas atšķiras no *Myderison*.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza ziņojumu par jaunu pētījumu MDTP-T20091B, kas bija *Meditop* sponsorēts farmakokinētikas pētījums, iekļaujot 48 veselus brīvprātīgos. Saskaņā ar reģistrācijas apliecības īpašnieka viedokli, šajā pētījumā tika apstiprināti nozīmīgākajās publikācijās iekļautie farmakokinētiskie rādītāji. Farmakokinētiskie rādītāji tika salīdzināti ar oriģinālpreparātu, taču farmakokinētikas pētījuma rezultāti nebija pievienoti.

Nemot vērā tirgū pieejamo tolperizona zāļu formu skaitu, *CHMP* lūdza reģistrācijas apliecības īpašniekam noteikt tolperizona biopieejamības atšķirības dažādām ražošanas procedūrām. Reģistrācijas apliecības īpašnieks pēc savu farmakokinētikas datu novērtēšanas norādīja, ka “*pārskatītajos nozīmīgajos bibliogrāfiskajos datos par līdzīgām tolperizonu saturošām zālēm nozīmīgas atšķirības nav konstatētas*”.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskatīja, ka farmakokinētikas atšķirības nosaka zāles metabolizējošo enzīmu ģenētiskais polimorfisms, nesniedzot uzticamus šo pieņēmumu pamatojošus datus. Ļoti izteiktās farmakokinētikas atšķirības rūpīgi jāizvērtē, jo iespējama izteikta ietekme uz iedarbīgumu un nekaitīgumu.

Kopumā jāatzīst, ka nav datu par farmakokinētikas/farmakodinamikas attiecībām, nav apstiprināts pietiekams iedarbīgums un nekaitīgums šādas mainīgas farmakokinētikas gadījumā un nav arī pareizi izvēlēta deva. Tolperizona farmakokinētikas atšķirības dažādiem pacientiem klīniskā nozīmē un iespējamā CYP2D6 polimorfisma ietekme uz zālēm nav zināma.

CHMP uzskata, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka atbilde nav pietiekama, lai sniegtu drošu informāciju par *Myderison* farmakokinētisko raksturojumu.

3. jautājums – reģistrācijas apliecības īpašnieku lūdza iesniegt zinātniskā literatūrā pieejamos datus, kas pamato ierosinātajā zāļu aprakstā iekļautos ieteikumus par devām.

Lielākā daļa klīnisko pētījumu ar tolperizonu ir veikta, zāles lietojot 150–450 mg/dienā. Līdzīgs diapazons ir ieteikts valstu vairākuma zāļu aprakstos. Reģistrācijas apliecības īpašnieka mērķis nebija ierosināt atšķirīgu dozēšanas intervālu un devas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja, ka pētījums, kas būtu īpaši paredzēts devas atbildes reakcijas vērtēšanai/devas titrēšanai ar tolperizonu, nav veikts. Tomēr viens no *Stamonova et al* (2005) veiktajiem pētījumiem bija devas diapazona noteikšanas devas titrēšanas pētījums.

Sakarība starp devu un atbildes reakciju netika noteikta; lai pamatotu lietojamās *Myderison* devas, reģistrācijas apliecības īpašnieks par galveno atsauci izmantoja *Mydeton*, *DRUGDEX* un citu nenorādītu zāļu aprakstus.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzsvēra zāļu *AUC* un *Cmax* atšķirības dažādiem pacientiem; mainīgumu novēroja pēc iekšķīgas tolperizona lietošanas. Turklāt iekšķīgi lietojamā deva, iespējams, jāpielāgo ieteicamajā devu diapazonā no 150 līdz 450 mg dienā atbilstoši klīniskām vajadzībām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja lietot trīs reizes lielāku devu nekā norādīts Vācijā apstiprinātajā oriģinālpreparāta zāļu aprakstā.

CHMP atzina, ka trūkst uzticamu devas noteikšanas pētījumu publiski pieejamos avotos, bet neatrada pietiekamu pamatojumu, lai atbalstītu ierosinātos ieteikumus par dienas devu.

4. jautājums – reģistrācijas apliecības īpašnieku lūdza iesniegt zinātniskās literatūras datus par iespējamu zāļu mijiedarbību, jo īpaši ar zālēm, ko metabolizē CYP2D6 enzīmu sistēma.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks atzina, ka oficiāli vai zinātniski zāļu mijiedarbības pētījumi ar tolperizonu nav veikti un ka vairākās publikācijās ir pieejams tikai ierobežots klīnisku ziņojumu skaits. Tolperizonu metabolizē citohroma P450 sistēma, jo īpaši CYP2D6. Tas nozīmē, ka visas zāles, kuru metabolisms ir atkarīgs no šīs sistēmas darbības, iespējams, var mijiedarboties ar tolperizonu un otrādi. *CHMP* pieņēma zināšanai, ka oficiāli vai specifiski zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti. Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza vienīgi zāļu sarakstu, kurā iekļautas kombinācijā vai vienlaikus ar tolperizonu lietotās zāles, un norādīja, ka klīniskos pētījumos ziņojumi par nevēlamu mijiedarbību ar tolperizonu nav iegūti. Saskaņā ar publicētajiem datiem tolperizonu var lietot vienlaikus ar sedatīviem, miega un nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem bez nozīmīgas vai nevēlamas zāļu mijiedarbības.

CHMP pieņēma zināšanai, ka savā atbildē reģistrācijas apliecības īpašnieks atsaucas uz *in vitro* pētījumiem, kuros vērtība vairāk pievērsta tolperizona metabolismā iesaistītajiem enzīmiem. Attiecībā uz tolperizona metaboliskajām īpašībām atbildes dokumentā iztirzātie *in vitro* dati nevar aizstāt *in vivo* mijiedarbības pētījumus un neļauj izdarīt viennozīmīgus secinājumus par iespējamu zāļu farmakokinētisku vai farmakodinamisku mijiedarbību.

Ņemot vērā iepriekš minēto, *CHMP* uzskatīja, ka nav informācijas, kas pamatotu ierosinājumu zāļu apraksta 4.5. apakšpunktam un tādēļ šajā jautājumā nav iespējams izdarīt secinājumus.

5. jautājums – reģistrācijas apliecības īpašnieku lūdza iesniegt informāciju par aktīvās vielas lietošanas kvantitatīviem aspektiem sabiedrībā.

Savā atbildē reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja tolperizona lietošanas apjomu dažās Eiropas valstīs. Avota dokumenti nebija validēti, tajos nebija iekļauti visu reģistrācijas apliecības īpašnieki, kā arī dati par ģenēriskām zālēm, kas neatšķiras pēc to īpašībām.

CHMP uzskatīja, ka nav skaidrs, vai tolperizons ir reģistrēts arī citās Eiropas Savienības valstīs vai vienīgi reģistrācijas apliecības īpašnieka minētajās valstīs.

CHMP atzīmēja, ka dati, kas sniegti par tolperizona lietošanas apjomu Eiropā, ir nepārliciecināmi.

Ieguvuma/riska novērtējums

Atbildes dokumenta uz *CHMP* sarakstā iekļautajiem jautājumiem reģistrācijas apliecības īpašnieks neiesniedza novērtējamo zinātnisko rakstu tekstus pilnībā. Reģistrācijas apliecības īpašnieks izlēma iesniegt kopsavilkumu un ar tiem saistīto zinātnisko diskusiju komplektu. Ne uz vienu no *CHMP* uzdotajiem jautājumiem netika sniegta apmierinoša atbilde.

Pamatojoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegtajiem datiem, *CHMP* secināja, ka tolperizona klīniskās lietošanas ieguvuma/riska attiecība ir negatīva.

CHMP bažas par tolperizona iedarbīgumu (terapeitisko indikāciju un optimālo dienas devu), nekaitīgumu (zāļu mijiedarbību), kinētiskām īpašībām un lietošanas apjomu netika novērstas.

CHMP uzskata, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka atbildes uz uzdotajiem jautājumiem nav pietiekamas, lai atbalstītu *Myderison* reģistrācijas pieteikumu saskaņā ar plaši izmantotu zāļu (*WEU*) principu.

ATTEIKUMA PAMATOJUMS

CHMP uzskatīja, ka nav pierādīts, ka *Myderison* būtu “plaši izmantojamas zāles” saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10(a). pantu.

Tā kā:

- iesniegtā dokumentācija nav pietiekama, lai aptvertu visus tolperizona iedarbīguma un nekaitīguma vērtēšanas aspektus, jo īpaši lai pamatotu ierosināto terapeitisko indikāciju un lietojamās devas;
- reģistrācijas apliecības īpašnieks nav paskaidrojis iesniegto no *Myderison* atšķirīgo zāļu farmakokinētisko datu nozīmību;
- nav informācijas par zāļu mijiedarbību;
- reģistrācijas apliecības īpašnieks nevarēja skaidri pierādīt, ka tolperizons tiek plaši lietots;

CHMP ieteica atteikt reģistrācijas apliecības izsniegšanu iesaistītajās dalībvalstīs un atsaukt *Myderison* reģistrācijas apliecību valstīs, kurās zāles pašlaik ir reģistrētas.