

2013. gada 21. janvāris
EMA/673365/2012 1. red.
EMA/H/A-31/1311

Jautājumi un atbildes par tolperizonu saturošu zāļu pārskatīšanu

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veiktās procedūras iznākums

2012. gada 21. jūnijā Eiropas Zāļu aģentūra pabeidza tolperizona drošuma un efektivitātes pārskatu. Aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) secināja, ka perorāli (iekšķīgi) lietotu tolperizonu saturošu zāļu sniegtais ieguvums aizvien attaisno to radīto risku, bet tās drīkst lietot vienīgi spasticitātes (stīvuma) ārstēšanai pieaugušajiem pēc insulta. Komiteja arī ieteica visā Eiropas Savienībā (ES) atsaukt injekcijas veidā ievadāmo tolperizonu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības.

2012. gada 18. oktobrī pēc atkārtotas izvērtēšanas Komiteja apstiprināja šos ieteikumus.

Kas ir tolperizons?

Tolperizons ir muskuļus atslābinošas zāles. Tolperizonu saturošas zāles vairākās Eiropas Savienības valstīs ir reģistrētas kopš 20. gadsimta 60- gadiem dažādu traucējumu izraisītu muskuļu spazmu (patvaļīgu kontrakciju) un spasticitātes ārstēšanai. Šo traucējumu vidū ir neiroloģiskas slimības (saistītas ar galvas smadzenēm vai nerviem, piemēram, multiplā skleroze), balsta un kustību sistēmas slimības (saistītas ar mugurkaulu un lielajām locītavām, piemēram, ar gūžas locītavu), asinsvadu slimības (saistītas ar asinsvadiem), rehabilitācija pēc operācijas un Litla (*Little*) slimība (ko dēvē arī par cerebrālo paralīzi, kas ir reti sastopama slimība, kuras gadījumā ir bojātas galvas smadzeņu daļas, kas kontrolē kustības).

Precīzs tolperizona darbības mehānisms nav zināms, bet uzskata, ka tas darbojas galvas un muguras smadzenēs, lai mazinātu nervu impulsus, kas liek muskuļiem sarauties un padara tos stīvus. Uzskata, ka, vājinot šos impulsus, tolperizons mazina muskuļu kontrakcijas, mazinot to stīvumu.

Tolperizonu saturošas zāles tablešu un/vai injekciju šķīduma veidā ar dažādiem tirdzniecības nosaukumiem ir pieejamas Bulgārijā, Kiprā, Čehijas Republikā, Vācijā, Ungārijā, Latvijā, Lietuvā, Polijā, Rumānijā un Slovākijā.

Kāpēc tika veikta tolperizonu saturošu zāļu pārskatīšana?

Tolperizonu saturošās zāles ir izstrādājuši dažādi uzņēmumi, un tās Eiropas Savienības dalībvalstīs ir reģistrētas nacionālo procedūru veidā, tādēļ šīs zāles dažādās valstīs lieto dažādu slimību ārstēšanai. Vairākās citās valstīs apstiprinātas indikācijas Vācijā nebija reģistrētas, jo Vācijas zāļu aģentūra uzskatīja, ka tolperizona efektivitāte šo indikāciju gadījumā nav pierādīta. Turklāt pēcreģistrācijas laikā Vācijā saņemti vairāki ziņojumi par paaugstinātas jutības (alerģiskām) reakcijām pret tolperizonu. Tādēļ Vācijas zāļu aģentūra uzskatīja, ka jāveic pilnīgs tolperizona ieguvumu un riska attiecības novērtējums visu apstiprināto indikāciju gadījumā. 2011. gada 15. jūlijā tā lūdza CHMP sagatavot atzinumu par to, vai tolperizonu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības visā Eiropas Savienībā vajadzētu saglabāt, mainīt, apturēt vai atsaukt.

Kādus datus CHMP pārskatīja?

CHMP pārskatīja datus par iekšķīgi un injekciju veidā lietojama tolperizona efektivitāti dažādu indikāciju gadījumā, kā arī datus no publicētiem klīniskiem pētījumiem un dažādu pētījumu analīzēm, ko iesnieguši uzņēmumi, kas tirgo šīs zāles. Komiteja pārskatīja arī pieejamos pēcreģistrācijas datus no spontāniem ziņojumiem par blakusparādībām.

Kādi ir CHMP secinājumi?

CHMP ņēma vērā, ka lielākā daļa pētījumu, kas ar iekšķīgi lietojamu tolperizonu veikti 20. gadsimta 60-ajos un 70-gados gados, atbilda zemākam standartam nekā tiek pieprasīts mūsdienās. Pieejamie dati, kas atbalstītu tolperizonu saturošu zāļu lietošanu balsta un kustību sistēmas slimību, asinsvadu slimību gadījumā, veicot rehabilitāciju pēc operācijas, un Litla slimības gadījumā, ir ierobežoti un nepārliciecināmi. Tika atzīts, ka pieņemama kvalitāte bija vienīgi pētījumam par neiroloģisku slimību izraisītas spasticitātes ārstēšanu. Tā rezultāti liecināja par mērenu (par 32 %) spasticitātes mazināšanos, lietojot iekšķīgi tolperizonu iekšķīgi, salīdzinot ar samazinājumu par 14 % placebo (fiktīva ārstēšanas līdzekļa) grupā. Taču pētījumā bija iekļauti vienīgi pieaugušie, kam bija spasticitāte pēc pārciesta insulta.

Attiecībā uz tolperizona drošumu CHMP ņēma vērā, ka vairāk nekā pusē spontāno ziņojumu par tolperizona blakusparādībām bija minētas paaugstinātas jutības reakcijas, bet klīniskajos pētījumos, kas iesniegti tolperizona reģistrācijas apliecības pieteikuma pamatojumam, ziņojumu skaits par paaugstinātu jutību bija neliels. Tādēļ Komiteja ieteica atjaunināt zāļu aprakstu, lai atspoguļotu šo risku un iekļautu brīdinājumu par paaugstinātas jutības pazīmēm.

Pamatojoties uz pašlaik pieejamo datu novērtējumu un ņemot vērā, ka paaugstinātas jutības reakciju risks ir nozīmīgāks nekā konstatēts iepriekš, CHMP secināja, ka iekšķīgi lietojama tolperizonu saturošo zāļu sniegtais ieguvums aizvien attaisno to radīto risku vienīgi tad, ja tās lieto pieaugušajiem spasticitātes ārstēšanai pēc insulta. Tā kā dati, kas apliecinātu injekciju veidā lietojamā tolperizona drošumu un ieteikumus par devām, ir ļoti ierobežoti, CHMP secināja, ka šīs zāļu formas ieguvumi neattaisno konstatēto risku, tādēļ tolperizonu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības ir jāatsauc.

Pēc atzinuma pārskatīšanas CHMP apstiprināja iepriekš minētos secinājumus. Sīkāka informācija par visām izmaiņām, kas veiktas ārstiem un pacientiem paredzētajā informācijā, ir pieejama [šeit](#).

Kādi ir ieteikumi pacientiem?

- Pacientiem jāzina, ka iekšķīgi lietota tolperizona sniegtie ieguvumi aizvien attaisno tā radīto risku, vienīgi ārstējot pieaugušajiem spasticitāti pēc insulta.

- Pacientiem, kuri pašlaik lieto tolperizonu jebkurai citai indikācijai vai saņem tolperizonu injekciju veidā, jākonsultējas ar ārstu nākamajā plānotajā apmeklējumā, lai viņiem varētu veikt terapijas maiņu uz piemērotu alternatīvu līdzekli.
- Pacientiem jāņem vērā, ka paaugstinātas jutības simptomi var būt pietvīkums, izsitumi, stipra ādas nieze (ar uztūkumu), sēkšana, apgrūtināta elpošana, apgrūtināta rīšana, ātra sirdsdarbība, pazemināts asinsspiediens un strauja asinsspiediena pazemināšanās. Ja pacientiem rodas kāds no šiem simptomiem, tolperizona lietošana jāpārtrauc un jāinformē ārsts.
- Pacientiem, kuriem ir radušies jautājumi, jākonsultējas ar ārstu vai farmaceitu.

Kādi ir ieteikumi zāļu izrakstītājiem?

- Zāļu izrakstītājiem jāņem vērā, ka iekšķīgi lietojamā tolperizona indikācija ir ierobežota un to drīkst lietot vienīgi pieaugušajiem spasticitātes ārstēšanai pēc insulta. Ārstiem jāpārtrauc izrakstīt tolperizonu visām citām indikācijām.
- Zāļu izrakstītājiem jāņem vērā, ka tolperizonu injekciju veidā Eiropas Savienībā vairs nedrīkst lietot.
- Pacienti jāinformē par paaugstinātas jutības reakciju iespējamību ārstēšanas laikā ar tolperizonu. Ja rodas paaugstinātas jutības simptomi, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc.

Eiropas Komisija 2013. gada 21. janvārī pieņēma lēmumu par šo atzinumu.