



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 gennaio 2013  
EMA/673365/2012 rev.1  
EMA/H/ A-31/1311

## Domande e risposte sulla revisione dei medicinali contenenti tolperisone

Esito di una procedura condotta ai sensi dell'articolo 31 della direttiva  
2001/83/CE e successive modifiche

Il 21 giugno 2012 l'Agenzia europea per i medicinali ha concluso una revisione della sicurezza e dell'efficacia di tolperisone. Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia ha concluso che i benefici dei medicinali contenenti tolperisone somministrati per via orale (per bocca) continuano a essere superiori ai loro rischi, ma che l'uso dei medicinali deve essere limitato al trattamento dei pazienti adulti con spasticità (rigidità) causata da ictus cerebrale. Il comitato ha altresì raccomandato la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti tolperisone in tutta l'Unione europea (UE).

Dopo il riesame, in data 18 ottobre 2012 il comitato ha confermato tali raccomandazioni.

### Che cos'è tolperisone?

Tolperisone è un miorilassante. I medicinali a base di tolperisone sono autorizzati in svariati paesi dell'UE fin dagli anni 1960 per il trattamento degli spasmi muscolari (contrazioni involontarie della muscolatura) e spasticità causata da condizioni diverse, tra cui le malattie neurologiche (che interessano il cervello o il sistema nervoso, come la sclerosi multipla), le malattie dell'apparato locomotore (a carico della colonna vertebrale e delle principali articolazioni, come l'articolazione dell'anca), le malattie vascolari (disordini dei vasi sanguigni), la riabilitazione post-chirurgica, la sindrome di Little (nota anche come diplegia spastica infantile, una malattia rara che colpisce il distretto cerebrale che controlla il movimento).

L'esatto meccanismo d'azione di tolperisone non è noto, ma si ritiene che agisca a livello cerebrale e spinale per diminuire gli impulsi nervosi che causano la contrazione della muscolatura e il suo irrigidimento. Si ritiene che, limitando tali impulsi, tolperisone riduca la contrazione muscolare e contribuisca così a ridurre anche la rigidità muscolare.

I medicinali contenenti tolperisone sono disponibili sotto forma di compresse e/o soluzione per iniezione in Bulgaria, Cipro, Germania, Lettonia, Lituania, Polonia, Repubblica ceca, Romania, Slovacchia e Ungheria, con varie denominazioni commerciali.



## **Perché è stata condotta una revisione sui medicinali contenenti tolperisone?**

Poiché i medicinali contenenti tolperisone sono stati sviluppati da società diverse e sono stati autorizzati negli Stati membri dell'UE mediante procedure nazionali, essi sono usati per il trattamento di condizioni diverse in paesi diversi. In Germania alcune indicazioni approvate in altri paesi non sono state autorizzate perché l'agenzia tedesca per i medicinali ha ritenuto che l'efficacia di tolperisone non fosse stata dimostrata per tali indicazioni. In Germania, inoltre, sono state riferite numerose segnalazioni di reazioni di ipersensibilità (allergiche) a tolperisone nel periodo successivo all'autorizzazione all'immissione in commercio. Di conseguenza, l'agenzia tedesca per i medicinali ha considerato necessario compiere una valutazione piena del rapporto rischi/benefici di tolperisone per tutte le indicazioni approvate. Il 15 luglio 2011, l'agenzia ha chiesto al CHMP di elaborare un parere sull'opportunità o meno di mantenere, modificare, sospendere o ritirare in tutta l'UE le autorizzazioni all'immissione in commercio per i prodotti contenenti tolperisone.

## **Quali dati ha riesaminato il CHMP?**

Il CHMP ha riesaminato i dati sull'efficacia dei medicinali contenenti tolperisone (formulazione orale o soluzione iniettabile) nelle diverse indicazioni, comprese le informazioni tratte da studi clinici pubblicati e una serie di analisi di vari studi trasmessi dalle ditte che commercializzano tali medicinali. Il comitato ha inoltre riesaminato i dati disponibili relativi al periodo successivo all'immissione in commercio e riguardanti segnalazioni spontanee di effetti indesiderati.

## **Quali sono le conclusioni del CHMP?**

Il CHMP ha notato che la maggior parte degli studi condotti con tolperisone orale, condotti negli anni 1960 e 1970, presentava uno standard inferiore a quello richiesto al giorno d'oggi. I dati disponibili presentati a sostegno dell'uso dei medicinali contenenti tolperisone per il trattamento delle malattie dell'apparato locomotore, dei disturbi vascolari, della riabilitazione post-chirurgica e del morbo di Little sono limitati e poco convincenti. Soltanto per il trattamento della spasticità causata da malattie neurologiche uno degli studi è stato considerato di qualità accettabile; esso mostra un miglioramento della spasticità di grado moderato (32%) con tolperisone orale rispetto a un miglioramento del 14% osservato nel gruppo trattato con placebo (sostanza priva di effetti sull'organismo). Allo studio avevano tuttavia partecipato soltanto adulti con spasticità causata da ictus cerebrale.

Quanto alla sicurezza di tolperisone, il CHMP ha osservato che più della metà delle segnalazioni spontanee di effetti indesiderati rilevati con tolperisone riguardava reazioni di ipersensibilità, mentre solo un numero limitato di segnalazioni di ipersensibilità era stato osservato durante gli studi clinici presentati a sostegno della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di tolperisone. Il comitato pertanto ha raccomandato che le informazioni sul prodotto siano aggiornate in modo da riportare tale rischio e che sia inserita un'avvertenza riguardante i segni di ipersensibilità.

Pertanto, in base alla valutazione dei dati attualmente disponibili e considerando che il rischio di reazioni di ipersensibilità è più significativo rispetto a quanto rilevato in precedenza, il CHMP ritiene che i benefici dei medicinali orali a base di tolperisone continuano a essere superiori ai loro rischi solo se utilizzati per il trattamento della spasticità post-ictus negli adulti. Inoltre, poiché sussistono dati estremamente scarsi a sostegno della sicurezza e delle raccomandazioni sul dosaggio di tolperisone in soluzione iniettabile, il CHMP ha concluso che i benefici di questa formulazione non sono superiori ai rischi individuati e ha raccomandato la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti tolperisone.

Il CHMP, dopo aver riesaminato il proprio parere, ha confermato le conclusioni riportate sopra. Tutte le modifiche inserite nelle informazioni ai medici e ai pazienti sono disponibili [qui](#).

### **Quali sono le raccomandazioni per i pazienti?**

- I pazienti devono essere consapevoli del fatto che i benefici di tolperisone orale continuano a essere superiori ai suoi rischi soltanto per il trattamento della spasticità causata da ictus negli adulti.
- I pazienti che sono attualmente in cura con tolperisone per ogni altra indicazione o con tolperisone in soluzione iniettabile devono consultare il medico in occasione della prossima visita di routine, per poter passare a un trattamento alternativo adeguato.
- I pazienti devono tenere presente che tra i sintomi di ipersensibilità si annoverano arrossamento, eruzione cutanea, grave prurito cutaneo (con comparsa di papule), respiro ansimante, difficoltà di respirazione, difficoltà di deglutizione, tachicardia, bassa pressione sanguigna e rapido abbassamento della pressione arteriosa. I pazienti che accusano uno qualsiasi di questi sintomi devono interrompere la terapia con tolperisone e informare il proprio medico.
- I pazienti che desiderano avere maggiori informazioni possono rivolgersi al medico o al farmacista.

### **Quali sono le raccomandazioni per i medici prescrittori?**

- Si rammenta ai prescrittori che l'indicazione per tolperisone orale è stata ristretta al trattamento della spasticità post-ictus negli adulti. I medici devono interrompere la prescrizione di tolperisone per qualsiasi altra indicazione.
- Si raccomanda ai prescrittori di interrompere l'uso di tolperisone in soluzione iniettabile nell'UE.
- I pazienti devono essere al corrente del fatto che, durante il trattamento con tolperisone, possono verificarsi reazioni di ipersensibilità. In caso di comparsa di sintomi di ipersensibilità, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

La Commissione europea ha emanato una decisione sul presente parere il 21 gennaio 2013.