

Παράρτημα II

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την
τροποποίηση των όρων χορήγησης των αδειών κυκλοφορίας (*πόσιμα σκευάσματα*)
και την
ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας (*παρεντερικά σκευάσματα*)**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τολπερισόνη (βλ. Παράρτημα Ι)

Η τολπερισόνη είναι μυοχαλαρωτικό κεντρικής δράσης το οποίο συντέθηκε για πρώτη φορά το 1956 και χρησιμοποιείται στην κλινική πρακτική από τη δεκαετία του 1960. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της τολπερισόνης δεν είναι πλήρως γνωστός. Παρουσιάζει υψηλή συγγένεια προς τον νευρικό ιστό, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις να επιτυγχάνονται στο εγκεφαλικό στέλεχος, στον νωτιαίο μυελό και στον περιφερικό νευρικό ιστό. Η χημική δομή της τολπερισόνης είναι παρόμοια με τη χημική δομή της λιδοκαΐνης και, όπως η λιδοκαΐνη, η τολπερισόνη έχει μεμβρανο-σταθεροποιητική δράση. Η τολπερισόνη μειώνει την εισροή νατρίου διαμέσου της μεμονωμένης νευρικής μεμβράνης με δοσοεξαρτώμενο τρόπο, μειώνοντας, κατ' επέκταση, το πλάτος και τη συχνότητα του δυναμικού ενέργειας. Επιπλέον, καταδείχθηκε ανασταλτική δράση στους τασεοεξαρτώμενους διαύλους ασβεστίου (Ca^{2+}), γεγονός το οποίο υποδεικνύει ότι η τολπερισόνη, πέρα από τη μεμβρανο-σταθεροποιητική της δράση, ενδέχεται να μειώνει και την έκλυση διαβιβαστών. Η τολπερισόνη δρα σε 3 επίπεδα:

- Περιφερικό επίπεδο – σταθεροποιεί τη μεμβράνη των νευρώνων και, κατά συνέπεια, περιορίζει το πλάτος και τη συχνότητα του δυναμικού ενέργειας. Μπορεί να αναστείλει την παθολογική περιφερική ώση που προκαλείται από τον πόνο, η οποία θα μπορούσε να ενεργοποιήσει διάφορα κινητικά ή νευροφυτικά αντανακλαστικά με συνέπεια την αύξηση του μυϊκού τόνου.
- Κεντρικό-σπονδυλικό επίπεδο – η τολπερισόνη μειώνει την αυξημένη μονοσυναπτική και πολυσυναπτική αντανακλαστική δράση στο φυσιολογικό επίπεδο κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Η δράση αυτή καταδεικνύεται επαρκώς σε αρκετά μοντέλα ζώων.
- Επίπεδο κεντρικού νευρικού συστήματος-δικτυωτού σχηματισμού – Η έλλειψη ισορροπίας μεταξύ του υπερνωτιαίου διεγερτικού και ανασταλτικού ελέγχου μπορεί επίσης να οδηγήσει σε ενίσχυση της αντανακλαστικής δραστηριότητας και αύξηση του μυϊκού τόνου. Η τολπερισόνη μειώνει τη δικτυωτονωτιαία διεγερσιμότητα στο εγκεφαλικό στέλεχος και έχει καταδειχθεί ότι μετριάσει αποτελεσματικά την πειραματική γ-ακαμψία για την οποία ευθύνεται ο δικτυωτός σχηματισμός.

Τα προϊόντα που περιέχουν τολπερισόνη είναι επί του παρόντος εγκεκριμένα στις ακόλουθες χώρες της ΕΕ: Βουλγαρία, Γερμανία, Κύπρος, Λετονία, Λιθουανία, Ουγγαρία, Πολωνία, Ρουμανία, Σλοβακία και Τσεχική Δημοκρατία.

Οι ακόλουθες ενδείξεις έχουν εγκριθεί σε ένα τουλάχιστον κράτος μέλος (η διατύπωση της ένδειξης ενδέχεται να διαφέρει από προϊόν σε προϊόν):

- Οξεία ή χρόνια θεραπεία παθολογικά αυξημένου μυοσκελετικού τόνου σε περιπτώσεις νευρολογικών διαταραχών οργάνων
- Θεραπεία μυϊκής υπερτονίας και μυϊκών σπασμών που σχετίζονται με κινητικές παθήσεις (π.χ. σπονδύλωση, σπονδυλοαρθρίτιδα, αυχενικό και οσφυϊκό σύνδρομο, αρθρίτιδα μεγάλων αρθρώσεων)
- Αποκατάσταση μετά από ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση και χειρουργική επέμβαση τραύματος
- Θεραπεία αποφρακτικών αγγειοπαθειών και αγγειακών συνδρόμων που οφείλονται σε δυσλειτουργία της αγγειακής νευρώσεως (π.χ. ακροκυάνωση, διαλείπουσα νευρασθενική δυσβασία)

- Παιδική εγκεφαλική παράλυση (παιδική σπαστική διπληγία) και άλλες εγκεφαλοπάθειες που συνοδεύονται από δυστονία.

Στις 15 Ιουλίου 2011, η Γερμανία κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK. Η Γερμανία έκρινε ότι οι πολυάριθμες αναφορές αντιδράσεων υπερευαισθησίας που ελήφθησαν κατά τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας εγείρουν ανησυχία ως προς την ασφάλεια, η οποία δεν αντισταθμίζεται από τις περιορισμένες αποδείξεις αποτελεσματικότητας. Ως εκ τούτου, ζητήθηκε από την CHMP να διατυπώσει τη γνώμη της σχετικά με το εάν οι άδειες κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τολπερισόνη (ή τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του) πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να αποσυρθούν.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Θεραπεία του παθολογικά αυξημένου μυοσκελετικού τόνου σε περιπτώσεις νευρολογικών διαταραχών οργάνων

Η συγκεκριμένη ένδειξη υποστηρίζεται κυρίως από την αποδεκτής ποιότητας μελέτη Stamenova (2005). Στην εν λόγω τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη η αποτελεσματικότητα της τολπερισόνης καταδείχτηκε στη συμπτωματική θεραπεία ασθενών με σπαστικότητα μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η κλίμακα Ashworth που χρησιμοποιήθηκε στην εν λόγω μελέτη είναι ένα έγκυρο εργαλείο ευρέως αποδεκτό για την κλινική αξιολόγηση του βαθμού σπαστικότητας. Η μέση βελτίωση στη βαθμολογία Ashworth που διαπιστώθηκε στη μελέτη Stamenova ήταν 32% στον συνολικό προς θεραπεία πληθυσμό και 42% στην υποομάδα των ασθενών που έλαβε 300-450 mg/ημέρα. Στη μελέτη των Denburg et al. (2008) διαπιστώθηκε μεταβολή στην κλίμακα Ashworth της τάξεως του 33%, η οποία αντιστοιχεί σε μεταβολή ενός βαθμού στη βαθμολογία της συνολικής ιατρικής αξιολόγησης ασθενών με σπαστικότητα μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο, γεγονός το οποίο καταδεικνύει κλινική συνάφεια. Η βελτίωση στην κλίμακα Ashworth συνοδεύτηκε από μια στατιστικά σημαντική διαφορά στη συνολική αξιολόγηση του ερευνητή σχετικά με την αποτελεσματικότητα, υπέρ της τολπερισόνης. Περαιτέρω δευτερεύουσες παράμετροι σχετικές με τη λειτουργία (δηλ. ο τροποποιημένος δείκτης Barthel (αξιολόγηση των καθημερινών δραστηριοτήτων), η ικανότητα εκτέλεσης συνήθων δραστηριοτήτων και η αντοχή στο περπάτημα) ήταν σταθερά υποστηρικτικές της τολπερισόνης έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η μέση μέγιστη απόσταση βάδισης ανά 2 λεπτά στην τελική επίσκεψη ήταν περίπου 70 μέτρα για την ομάδα ασθενών που έλαβε τολπερισόνη και 40 μέτρα για την ομάδα ασθενών που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Στη μελέτη Stamenova, η δόση τιτλοποιήθηκε έως τα 900 mg ανά ημέρα και μόνο μία υποομάδα ασθενών (35%) τολπερισόνης έλαβε θεραπεία με δόση που ενέπιπτε στο επί του παρόντος εγκεκριμένο στην ΠΧΠ εύρος (150-450 mg). Ωστόσο, τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα για την υποομάδα ασθενών που έλαβε θεραπεία τολπερισόνης σε δόση έως 450 mg ανά ημέρα ήταν ανάλογα των αποτελεσμάτων του συνολικού προς θεραπεία πληθυσμού. Συμπερασματικά, η μελέτη Stamenova μπορεί να θεωρηθεί θετική, τα δε αποτελέσματά της υποδηλώνουν από κλινική άποψη συναφή επίδραση της τολπερισόνης στη θεραπεία ασθενών με σπαστικότητα μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο.

Αντιθέτως, η πρόωρα διακοπή μελέτη Avigen AV650-018 (2007) δεν μπόρεσε να καταδείξει κάποια επίδραση στον πληθυσμό με σκλήρυνση κατά πλάκας. Τα αποτελέσματα της ενδιάμεσης ανάλυσης δείχνουν ότι δεν υπάρχει κάποια στατιστική σημασία στα αξιολογηθέντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας.

Στη μελέτη Feher (1985) χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα Rivermead, η οποία κατέδειξε υψηλή εγκυρότητα και αξιοπιστία στην αξιολόγηση της κινητικής λειτουργίας ασθενών που υπέστησαν

εγκεφαλικό επεισόδιο. Παρόλο που τα αποτελέσματα είναι δύσκολο να ερμηνευτούν εξαιτίας της έλλειψης ομάδας ελέγχου με εικονικό φάρμακο για την επαλήθευση της αρτιότητας της δοκιμής, η εν λόγω τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή ενεργά ελεγχόμενη μελέτη παρέχει αποδείξεις για τη στήριξη της αποτελεσματικότητας της τολπερισόνης στη βελτίωση της κινητικότητας των ασθενών με σπαστικότητα που οφείλεται σε νευρολογικές διαταραχές.

Στη μελέτη Melka (1997), η μείωση του μυϊκού τόνου (όπως μετρήθηκε στην κλίμακα Ashworth) συνοδεύτηκε από ανάλογη βελτίωση των λειτουργικών παραμέτρων, γεγονός το οποίο υποδηλώνει κλινική συνάφεια. Όμως, στη μελέτη συμμετείχαν μόνο ασθενείς με σπαστικότητα που οφείλεται σε νευρολαθυρισμό. Ο νευρολαθυρισμός προσβάλλει κυρίως νεαρούς ενήλικους άνδρες σε περίοδο λιμού και, γενικά, δεν εμφανίζεται σε ευρωπαϊκές χώρες. Ως εκ τούτου, η γενίκευση των αποτελεσμάτων της μελέτης στην υφιστάμενη ένδειξη είναι αμφισβητήσιμη. Η μελέτη Melka μπορεί να θεωρηθεί ότι παρέχει αποδείξεις μόνο για τη στήριξη της αποτελεσματικότητας στη θεραπεία της σπαστικότητας που οφείλεται σε νευρολογικές διαταραχές.

Συνοψίζοντας, τα υφιστάμενα δεδομένα υποδηλώνουν τη μέτρια επίδραση της τολπερισόνης στη θεραπεία της σπαστικότητας που οφείλεται σε νευρολογικές διαταραχές. Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι οι αποδείξεις ως προς την αποτελεσματικότητα βασίζονται κυρίως στα αποτελέσματα της μελέτης Stamenova, στην οποία μετείχαν μόνο ασθενείς με σπαστικότητα μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο.

Θεραπεία μυϊκής υπερτονίας και μυϊκών σπασμών που σχετίζονται με κινητικές παθήσεις

Στη μοναδική μελέτη για την εν λόγω ένδειξη όπου και καταδείχθηκε η ανωτερότητα της τολπερισόνης έναντι του εικονικού φαρμάκου στα πρωτεύοντα αποτελέσματα (Pratzel 1995), χρησιμοποιήθηκε μια νέα παράμετρος στον τύπο υπολογισμού, η οποία δεν ήταν προκαθορισμένη αλλά εισήχθη σε μια εκ των υστέρων ανάλυση αποτελεσματικότητας. Σε περίπτωση που η απόδειξη της αποτελεσματικότητας πρόκειται να εξεταστεί μέσω μελέτης, η επικύρωση νέων παραμέτρων πρέπει να πραγματοποιείται εκ των προτέρων. Επιπλέον, η βελτίωση στις τιμές του κατώτατου ορίου πειραματικού πόνου από πίεση (PPT) δεν συνοδεύτηκε από αντίστοιχη βελτίωση της κινητικότητας των ασθενών. Συνεπώς, η συσχέτιση της μείωσης του PPT με μια κλινικά συναφή επίδραση σε ασθενείς με επώδυνο ανακλαστικό μυϊκό σπασμό δεν είναι ευλογοφανής.

Η μελέτη Struck 2002 δεν μπόρεσε να καταδείξει σημαντική βελτίωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου, οι δε δύο δευτερεύουσες παράμετροι για τις οποίες διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση είναι υποκειμενικές και δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές δεδομένου ότι δεν συνοδεύτηκαν από ανάλογες βελτιώσεις σε κλινικά συναφείς παραμέτρους, όπως η ένταση του πόνου, ο πόνος κατά τη κίνηση και η κινητικότητα. Η μελέτη Struck 2004 απέτυχε επίσης να καταδείξει σημαντική βελτίωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς ξεκίνησαν τη θεραπεία με τη λήψη δόσεων υψηλότερων της εγκεκριμένης. Τέλος, η μελέτη Hodinka 2001 απέτυχε ομοίως να καταδείξει συναφή διαφορά σε ό,τι αφορά το πρωτεύον τελικό σημείο. Η μόνη παροδική σημαντική διαφορά που παρατηρήθηκε ήταν στην κλίμακα αναπηρίας Roland-Morris την ημέρα 7, η οποία και εξαφανίστηκε την ημέρα 14.

Συνεπώς, μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι από τις τέσσερις βασικές μελέτες για την εν λόγω ένδειξη, τα αποτελέσματα των οποίων ήταν διαθέσιμα μετά τη χορήγηση της αρχικής άδειας κυκλοφορίας, η μία παρουσιάζει σοβαρές ελλείψεις και οι υπόλοιπες 3 δεν μπόρεσαν να αποδείξουν επίδραση στην αποτελεσματικότητα.

Αποκατάσταση μετά από ορθοπαιδική χειρουργική επέμβαση και χειρουργική επέμβαση τραύματος

Τα διαθέσιμα δεδομένα για την ένδειξη αυτή προέρχονται από δύο μελέτες παρατήρησης (1986 και 1989) σε σύνολο 166 ασθενών οι οποίοι έλαβαν για μερικές εβδομάδες 450 mg τολπερισόνης ημερησίως. Σε αμφότερες τις μελέτες, η τολπερισόνη χορηγείται σε έναν πολύ ετερογενή πληθυσμό στο πλαίσιο προγράμματος αποκατάστασης και, ως εκ τούτου, δεν είναι εφικτή η διάκριση της

επίδρασης της τολπερισόνης από την επίδραση άλλων παρεμβάσεων. Συνεπώς, τα δεδομένα αυτά δεν τεκμηριώνουν αποτελεσματικότητα για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

Θεραπεία των αποφρακτικών αγγειοπαθειών και αγγειακών συνδρόμων λόγω δυσλειτουργίας της αγγειακής νεύρωσης

Οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της τολπερισόνης στη συγκεκριμένη ένδειξη είναι πολύ περιορισμένες. Δεν υπάρχουν μελέτες σύμφωνες προς την ορθή κλινική πρακτική. Υπάρχει μία ενεργά ελεγχόμενη δοκιμή και μερικές μελέτες παρατήρησης. Στην ανοιχτή και ενεργά ελεγχόμενη μελέτη, χρησιμοποιήθηκε ως μάρτυρας η πεντοξυφυλλίνη και μετείχαν συνολικά 70 ασθενείς.

Παιδική εγκεφαλική παράλυση και άλλες εγκεφαλοπάθειες που συνοδεύονται από δυστονία

Οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της τολπερισόνης στη συγκεκριμένη ένδειξη είναι πολύ περιορισμένες. Οι μόνες μελέτες που υπάρχουν είναι παρατηρητικής φύσεως, έχουν διεξαχθεί σε ετερογενή πληθυσμό και παρέχουν πολύ περιορισμένες πληροφορίες.

Παρεντερικό σκεύασμα

Οι μελέτες στο πλαίσιο των οποίων χρησιμοποιήθηκε παρεντερικό σκεύασμα είναι λίγες. Πρόκειται κυρίως για μελέτες παρατήρησης, η δε διαθέσιμη κλινική τεκμηρίωση είναι πολύ περιορισμένη. Οι μόνες προσδιορισθείσες διπλές τυφλές, εικονικά ελεγχόμενες μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε παρεντερικό σκεύασμα τολπερισόνης και στις οποίες εφαρμόστηκαν αποδεκτά μεθοδολογικά πρότυπα διεξήχθησαν για ενδείξεις για τις οποίες δεν αποδείχθηκε η αποτελεσματικότητα, δεν εγκρίθηκαν ποτέ για το προϊόν ή περιελάμβαναν πολύ μικρό αριθμό ασθενών στην υπό εξέταση ένδειξη. Δεν υποβλήθηκαν δεδομένα προς στήριξη των συστάσεων δοσολογίας.

Κλινική ασφάλεια

Παρόλο που δεν αναφέρθηκαν θανατηφόρα περιστατικά υπερευαισθησίας, περίπου το 10% όλων των αναφερθέντων περιστατικών με τολπερισόνη θεωρήθηκε απειλητικό για τη ζωή. Στη βάση δεδομένων καταγραφής αναφορών ανεπιθύμητων συμβάντων, πάνω από τις μισές αυθόρμητες αναφορές αφορούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, ακολουθούμενες από ανεπιθύμητα συμβάντα, τα οποία, ανά κατηγορία οργανικού συστήματος (System Organ Class), αφορούν γαστρεντερικές διαταραχές, γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης, καθώς και διαταραχές του νευρικού συστήματος. Η ανάλυση των αυθόρμητων αναφορών υποδηλώνει ότι οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας είναι συχνότερες στις γυναίκες, σε ασθενείς με παρελθούσα ή υφιστάμενη αλλεργική ασθένεια και σε ασθενείς που χρησιμοποιούν ταυτόχρονα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ή άλλα αναλγητικά. Η αιτιώδης σχέση με την τολπερισόνη αξιολογήθηκε ως πιθανή τουλάχιστον για το 90% όλων των αντιδράσεων υπερευαισθησίας.

Μεταξύ των προτύπων αυθόρμητων αναφορών και των αναφορών από τις μελέτες υπάρχει απόκλιση. Ενώ ο αριθμός των αναφερθεισών αντιδράσεων υπερευαισθησίας που παρατηρήθηκε στις υποβληθείσες μελέτες είναι μικρός, υπερβαίνει το μισό όλων των αυθόρμητων αναφορών. Η υπερευαισθησία μπορεί να αποτελεί σημαντικό συμβάν, αναφέρθηκαν μάλιστα και περιπτώσεις αναφυλακτικών αντιδράσεων/αλλεργικού σοκ. Οι επί του παρόντος εγκεκριμένες πληροφορίες του προϊόντος δεν φαίνεται να αντικατοπτρίζουν επαρκώς τον κίνδυνο ή να ενημερώνουν σχετικά τους ασθενείς ούτως ώστε να μπορούν να αναγνωρίζουν έγκαιρα τις ενδείξεις υπερευαισθησίας. Επισημαίνεται επίσης ότι τα ποσοστά αναφοράς επεισοδίων στη Γερμανία φαίνεται να είναι σημαντικά υψηλότερα από αυτά που υπολογίστηκαν μέσω της βάσης δεδομένων του ΚΑΚ.

Ο μηχανισμός της υπερευαισθησίας που σχετίζεται με την τολπερισόνη είναι άγνωστος. Στις υποθέσεις περιλαμβάνονται και μεταβολίτες της τολπερισόνης σε μορφή απτενίου οι οποίοι ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς μέσω ομοιοπολικής τροποποίησης πρωτεϊνών, ή δομικές ομοιότητες με το τοπικό αναισθητικό λιδοκαΐνη.

Λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων, δεν μπορεί να εξαχθεί βέβαιο πόρισμα σχετικά με την επίδραση στη νεφρική ή την ηπατική λειτουργία, παρόλο που τα υφιστάμενα δεδομένα δεν εγείρουν ανησυχία.

Επισημαίνεται ότι οι πληροφορίες στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις, τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών και τις επιδράσεις της τροφής στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους δεν αντανακλούν τα τελευταία διαθέσιμα δεδομένα. Επισημαίνεται επίσης ότι σε ορισμένα προϊόντα τα ανεπιθύμητα συμβάντα «σύγχυση» και «υπεριδρωσία» δεν αναφέρονται στο έντυπο με τις πληροφορίες προϊόντος και, κατά συνέπεια, απαιτείται εναρμόνιση.

Είναι ευρέως γνωστό ότι η εικόνα ασφάλειας ενός προϊόντος μπορεί να διαφέρει ανάλογα με το σκεύασμα. Ωστόσο, καθώς η υπερευαισθησία είναι χαρακτηριστικό μάλλον της δραστικής ουσίας παρά του σκευάσματος, οι ανησυχίες που ανέκυψαν για τα πόσιμα σκευάσματα αφορούν και τα παρεντερικά σκευάσματα. Παρότι ζητήθηκε από την εταιρεία που κατέχει τις συγκεκριμένες άδειες κυκλοφορίας να υποβάλει τυχόν υφιστάμενα δεδομένα προς στήριξη των συστάσεων της σχετικά με την ασφάλεια και τη δοσολογία, δεν υποβλήθηκαν σχετικά δεδομένα προς αξιολόγηση καθώς ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας έκρινε ο ίδιος ότι τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων και εισηγήθηκε την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας για τα παρεντερικά σκευάσματα.

Γενικό πόρισμα

Η CHMP εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της τολπερισόνης.

Παρόλο που δεν αναφέρθηκαν θανατηφόρα περιστατικά υπερευαισθησίας, περίπου το 10% όλων των αναφερθέντων περιστατικών με τολπερισόνη θεωρήθηκε απειλητικό για τη ζωή. Στη βάση δεδομένων καταγραφής αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών, πάνω από τις μισές αυθόρμητες αναφορές αφορούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, ακολουθούμενες από ανεπιθύμητα συμβάντα, τα οποία, ανά κατηγορία οργανικού συστήματος (System Organ Class), αφορούν γαστρεντερικές διαταραχές, γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης, καθώς και διαταραχές του νευρικού συστήματος. Η ανάλυση των αυθόρμητων αναφορών υποδηλώνει ότι οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας είναι συχνότερες στις γυναίκες, σε ασθενείς με παρελθούσα ή υφιστάμενη αλλεργική ασθένεια και σε ασθενείς που χρησιμοποιούν ταυτόχρονα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ή άλλα αναλγητικά. Η αιτιώδης σχέση με την τολπερισόνη αξιολογήθηκε ως πιθανή τουλάχιστον για το 90% όλων των αντιδράσεων υπερευαισθησίας.

Μεταξύ των προτύπων αυθόρμητων αναφορών και των αναφορών από τις μελέτες υπάρχει απόκλιση. Ενώ ο αριθμός των αναφερθεισών αντιδράσεων υπερευαισθησίας που παρατηρήθηκε στις υποβληθείσες μελέτες είναι μικρός, υπερβαίνει το μισό όλων των αυθόρμητων αναφορών. Η υπερευαισθησία μπορεί να αποτελεί σημαντικό συμβάν, αναφέρθηκαν δε περιπτώσεις αναφυλακτικών αντιδράσεων/αλλεργικού σοκ. Οι επί του παρόντος εγκεκριμένες πληροφορίες του προϊόντος δεν φαίνεται να αντικατοπτρίζουν επαρκώς τον κίνδυνο ή να ενημερώνουν σχετικώς τους ασθενείς ούτως ώστε να μπορούν να αναγνωρίζουν έγκαιρα τις ενδείξεις υπερευαισθησίας. Επισημαίνεται επίσης ότι τα ποσοστά αναφοράς επεισοδίων στη Γερμανία είναι σημαντικά υψηλότερα από αυτά που υπολογίστηκαν μέσω της βάσης δεδομένων του ΚΑΚ.

Λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων, δεν μπορεί να εξαχθεί βέβαιο πόρισμα σχετικά με την επίδραση στη νεφρική ή στην ηπατική λειτουργία, παρόλο που τα υφιστάμενα δεδομένα δεν εγείρουν ανησυχία.

Ο μηχανισμός της υπερευαισθησίας που σχετίζεται με την τολπερισόνη είναι άγνωστος. Στις υποθέσεις περιλαμβάνονται δομικές ομοιότητες με το τοπικό αναισθητικό λιδοκαΐνη και, συνεπώς, στις πληροφορίες του προϊόντος πρέπει να αναφέρεται δεόντως ο κίνδυνος διασταυρούμενων αντιδράσεων. Οι πληροφορίες του προϊόντος πρέπει επίσης να επικαιροποιηθούν ούτως ώστε όλα τα προϊόντα να συνοδεύονται από συνεκτικές και επικαιροποιημένες πληροφορίες σχετικά με τις

αλληλεπιδράσεις, τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών, την επίδραση της τροφής στη βιοδιαθεσιμότητα, την επίδραση στη νεφρική και στην ηπατική λειτουργία, καθώς και σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα, τα υφιστάμενα δεδομένα υποδηλώνουν μέτρια επίδραση της τολπερισόνης στη θεραπεία της σπαστικότητας που οφείλεται σε νευρολογικές διαταραχές, είναι ωστόσο σημαντικό να επισημανθεί ότι οι αποδείξεις βασίζονται κυρίως στα αποτελέσματα της μελέτης Stamenova, στην οποία μετείχαν μόνο ασθενείς με σπαστικότητα μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο.

Για την ένδειξη που αφορά τις κινητικές παθήσεις υπάρχουν επίσης σχετικές μελέτες, η πλειονότητα των οποίων δεν μπόρεσε να αποδείξει την αποτελεσματικότητα του προϊόντος. Η μοναδική μελέτη για τη συγκεκριμένη ένδειξη με θετικό αποτέλεσμα παρουσιάζει σημαντικές μεθοδολογικές ελλείψεις, γεγονός το οποίο αποκλείει οποιοδήποτε συμπέρασμα σχετικά την αποτελεσματικότητα του προϊόντος.

Για τις υπόλοιπες ενδείξεις (αποκατάσταση μετά από ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση και χειρουργική επέμβαση τραύματος, θεραπεία αποφρακτικών αγγειοπαθειών και αγγειακών συνδρόμων που οφείλονται σε δυσλειτουργία της αγγειακής νύρωσης, θεραπεία παιδικής εγκεφαλικής παράλυσης και άλλων εγκεφαλοπαθειών που συνοδεύονται από δυστονία) υπάρχουν πολύ περιορισμένες αποδείξεις αποτελεσματικότητας, οι οποίες βασίζονται κυρίως σε μικρές μελέτες με ανεπαρκή σχεδιασμό και στις οποίες μετέχει ετερογενής πληθυσμός. Κατά συνέπεια, θεωρείται ότι η αποτελεσματικότητα στις εν λόγω ενδείξεις δεν έχει καταδειχθεί. Συναφώς, η CHMP έλαβε υπό σημείωση το γεγονός ότι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας των εγκεκριμένων προϊόντων για τις συγκεκριμένες ενδείξεις κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας είναι ανεπαρκής, δεν αντισταθμίζει τους κινδύνους που συνδέονται με το προϊόν, εισηγήθηκε δε τη διαγραφή των ενδείξεων.

Λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της τολπερισόνης, η CHMP έκρινε ότι η υπερευαισθησία είναι πιο σημαντική από αυτήν που είχε διαπιστωθεί παλαιότερα και ότι, συνεπώς, το αποδεδειγμένο κλινικό όφελος του προϊόντος με αντισταθμίση των κινδύνων ισχύει μόνο στην περιορισμένη ένδειξη που αφορά τη *συμπτωματική θεραπεία της σπαστικότητας μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο σε ενήλικες*.

Είναι ευρέως γνωστό ότι η εικόνα ασφάλειας ενός προϊόντος μπορεί να διαφέρει ανάλογα με το σκεύασμα. Ωστόσο, καθώς η υπερευαισθησία είναι χαρακτηριστικό μάλλον της δραστικής ουσίας παρά του σκευάσματος, οι ανησυχίες που ανέκυψαν για τα πόσιμα σκευάσματα αφορούν και τα παρεντερικά σκευάσματα. Παρότι ζητήθηκε από την εταιρεία που κατέχει τις συγκεκριμένες άδειες κυκλοφορίας να υποβάλλει τυχόν υφιστάμενα δεδομένα προς στήριξη των συστάσεων της σχετικά με την ασφάλεια και τη δοσολογία, δεν υποβλήθηκαν σχετικά δεδομένα προς αξιολόγηση καθώς ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας έκρινε ο ίδιος ότι τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων και εισηγήθηκε την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας για τα παρεντερικά σκευάσματα.

Η CHMP ενέκρινε την αποστολή άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC) με σκοπό την κοινοποίηση του αποτελέσματος της παρούσας εξέτασης.

Σχέση οφέλους-κινδύνου

Η επιτροπή απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των πόσιμων σκευασμάτων που περιέχουν τολπερισόνη είναι θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης μόνο για τη συμπτωματική θεραπεία της

σπαστικότητας μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο σε ενήλικες, υπό τον όρο ότι οι πληροφορίες του προϊόντος θα τροποποιηθούν σύμφωνα με τις εγκριθείσες αλλαγές.

Η επιτροπή κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των παρεντερικών σκευασμάτων που περιέχουν τολπερισόνη δεν είναι θετική και εισηγήθηκε την ανάκληση των αντίστοιχων αδειών κυκλοφορίας.

Διαδικασία επανεξέτασης

Μετά την έκδοση γνώμης και συστάσεων της CHMP κατά τη διάρκεια της συνεδρίασης της επιτροπής τον Ιούνιο του 2012, οι εταιρείες Gedeon Richter PLC και PP Nature Balance Lizenz GmbH απέστειλαν αιτήματα επανεξέτασης, διότι έκριναν ότι τα δεδομένα που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα του προϊόντος για την ένδειξη *«θεραπεία της μυϊκής υπερτονίας και των μυϊκών σπασμών που σχετίζονται με κινητικές παθήσεις»* είναι επαρκή. Επίσης, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) διαφώνησε με την αξιολόγηση της CHMP σχετικά με το προφίλ ασφάλειας της τολπερισόνης. Η Gedeon Richter PLC πρότεινε την περιορισμένη ένδειξη *«Βραχυχρόνια θεραπεία των μυϊκών σπασμών σε ενήλικες που πάσχουν από οξεία οσφυαλγία μη συγκεκριμένης αιτιολογίας»*, με μέγιστη διάρκεια θεραπείας τις 7 ημέρες.

Κατά συνέπεια, η CHMP διεξήγαγε νέα αξιολόγηση των διαθέσιμων δεδομένων αποτελεσματικότητας για τη συγκεκριμένη ένδειξη. Ειδικότερα, η CHMP επαναξιολόγησε 4 αναλύσεις ευρείας κλίμακας (Alken-2005, Farkas-2011, Varga-2011a και Varga-2011b) τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (Pratzel 1995, Struck 2002 and Struck 2004) και, σε ό,τι αφορά τα δεδομένα των αναλύσεων ευρείας κλίμακας, ζήτησε τη συνδρομή της Ομάδας Εργασίας Βιοστατιστικής (BSWP). Έχοντας λάβει υπόψη την αξιολόγηση της BSWP, η CHMP απεφάνθη ότι υπάρχουν σοβαρές ανησυχίες σχετικά με την καταλληλότητα της στατιστικής μεθοδολογίας που χρησιμοποιήθηκε στις αναλύσεις ευρείας κλίμακας, κυρίως επειδή οι αναλύσεις βασίστηκαν σε μοντέλα σταθερών επιδράσεων παρά την προφανή ετερογένεια ειδικότερα όμως επειδή οι κύριοι λόγοι για την απόρριψη των στοιχείων σχετίζονται με την έλλειψη συμμόρφωσης προς τα βασικά κριτήρια που αναφέρονται εκτενώς στο έγγραφο *Σημεία προς θεώρηση της CHMP* (CPMP/EWP/2330/99). Ως εκ τούτου, η CHMP έκρινε ότι καμία από τις υποβληθείσες αναλύσεις ευρείας κλίμακας δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι υποστηρίζει την αποτελεσματικότητα της τολπερισόνης στην ένδειξη που αφορά τη *«θεραπεία της μυϊκής υπερτονίας και των μυϊκών σπασμών που σχετίζονται με κινητικές παθήσεις»* ούτε στην προτεινόμενη περιορισμένη ένδειξη.

Επίσης η CHMP ζήτησε τη συνδρομή της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας (SAG) νευρολογίας. Η SAG δήλωσε ότι δεν θεωρεί πως τα αποτελέσματα των 4 αναλύσεων ευρείας κλίμακας υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της τολπερισόνης. Γενικά, η εν λόγω επιστημονική ομάδα έκρινε ότι ο τρόπος διεξαγωγής των αναλύσεων δεν ήταν κατάλληλος και ότι τα υποβληθέντα δεδομένα καθιστούν ανέφικτη μια αξιολόγηση του τρόπου υπολογισμού των διάφορων πληθυσμών και των χαρακτηριστικών θεραπείας στις αναλύσεις. Επίσης η SAG απεφάνθη ότι δεν είναι δυνατό να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της τολπερισόνης, ούτε κατέστη δυνατό να προσδιοριστούν συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών που θα μπορούσαν να επωφεληθούν από τη χορήγηση τολπερισόνης σε σύγκριση με άλλες θεραπείες.

Επίσης η CHMP έλαβε υπόψη μια προσφάτως διενεργηθείσα μετα-ανάλυση, η οποία παρουσιάστηκε κατά τη διάρκεια των προφορικών εξηγήσεων τον Οκτώβριο του 2012. Η συγκεκριμένη μετα-ανάλυση όμως ήγειρε ανησυχίες σχετικά με τη μεθοδολογία της ανάλυσης και την ποιότητα των μεμονωμένων μελετών που περιελάμβανε, με αποτέλεσμα η επιτροπή να καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η συγκεκριμένη μετα-ανάλυση δεν παρείχε κανένα υποστηρικτικό στοιχείο για την αποτελεσματικότητα της τολπερισόνης. Επίσης η CHMP έλαβε υπόψη την πρόταση του ΚΑΚ, εν είδει δέσμευσης μετά τη διαδικασία παραπομπής, να διεξαγάγει μια κλινική μελέτη προκειμένου να συλλέξει επιπρόσθετες αποδείξεις για την αποτελεσματικότητα της τολπερισόνης στην προτεινόμενη περιορισμένη ένδειξη που αφορά την οσφυαλγία, καθώς και τη σύνοψη του συναφούς σχεδίου

μελέτης. Ωστόσο, η επιτροπή έκρινε την προτεινόμενη μελέτη ακατάλληλη για την παροχή αδιαμφισβήτητων αποδείξεων σχετικά με την πιθανή αποτελεσματικότητα της τολπερισόνης στη συγκεκριμένη ένδειξη, ιδίως λόγω της προτεινόμενης σύντομης διάρκειας της θεραπείας.

Όσον αφορά την ασφάλεια της τολπερισόνης, η CHMP επανεξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας και ενέμεινε στα προηγούμενα συμπεράσματά της, ότι δηλαδή υπάρχει κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαισθησίας που συνδέεται με την τολπερισόνη, με τα στοιχεία να καταδεικνύουν ότι το 10% του συνόλου των αναφερθέντων περιστατικών υπερευαισθησίας να θεωρείται ως απειλητικό για τη ζωή. Η αιτιώδης σχέση με την τολπερισόνη αξιολογήθηκε ως πιθανή τουλάχιστον για το 90% όλων των αντιδράσεων υπερευαισθησίας.

Λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της τολπερισόνης, καθώς και τις γνώμες που εξέδωσαν η Ομάδα Εργασίας Βιοστατιστικής (BSWP) και η επιστημονική συμβουλευτική ομάδα (SAG) νευρολογίας, η CHMP ενέμεινε στην αρχική της γνώμη ότι ο κίνδυνος των αντιδράσεων υπερευαισθησίας είναι πιο σημαντικός από αυτόν που είχε διαπιστωθεί κατά τη χορήγηση της αρχικής άδειας κυκλοφορίας και, κατά συνέπεια, ότι τα οφέλη της τολπερισόνης δεν αντισταθμίζουν τους κινδύνους στην ένδειξη που αφορά τη «θεραπεία μυϊκής υπέρτονίας και μυϊκών σπασμών που σχετίζονται με κινητικές παθήσεις», καθώς και στην προτεινόμενη περιορισμένη ένδειξη που αφορά τη «βραχυχρόνια θεραπεία των μυϊκών σπασμών σε ενήλικες που πάσχουν από οξεία οσφυαλγία μη συγκεκριμένης αιτιολογίας».

Ως εκ τούτου, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου των πόσιμων σκευασμάτων που περιέχουν τολπερισόνη είναι θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης μόνο στη συμπτωματική θεραπεία της σπαστικότητας μετά από εγκεφαλικό σε ενήλικες, υπό τον όρο ότι οι πληροφορίες του προϊόντος θα τροποποιηθούν σύμφωνα με τις συμφωνηθείσες αλλαγές.

Λόγοι για την τροποποίηση/ανάκληση των όρων της άδειας κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι:

- Η επιτροπή έκρινε ότι ο κίνδυνος των αντιδράσεων υπερευαισθησίας είναι πιο σημαντικός από αυτόν που είχε διαπιστωθεί κατά το παρελθόν.
- Η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι οι αποδείξεις κλινικά σημαντικής αποτελεσματικότητας της τολπερισόνης στις επί του παρόντος εγκεκριμένες ενδείξεις είναι πολύ περιορισμένες και, ως εκ τούτου, το δυνητικό όφελος για τους ασθενείς στις εν λόγω ενδείξεις δεν αντισταθμίζει τον προσδιορισθέντα κίνδυνο.
- Η επιτροπή διατύπωσε επίσης τη γνώμη ότι υπάρχουν αποδείξεις κλινικά σημαντικής αποτελεσματικότητας της τολπερισόνης στη συμπτωματική θεραπεία σπαστικότητας μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο σε ενήλικες.
- Ως εκ τούτου, η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των πόσιμων σκευασμάτων που περιέχουν τολπερισόνη υπό κανονικές συνθήκες χρήσης:
 - είναι θετική για τη συμπτωματική θεραπεία της σπαστικότητας μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο σε ενήλικες
 - δεν είναι θετική για τη θεραπεία της μυϊκής υπέρτονίας και των μυϊκών σπασμών που σχετίζονται με κινητική πάθηση
 - δεν είναι θετική για την αποκατάσταση μετά από ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση και χειρουργική επέμβαση τραύματος
 - δεν είναι θετική για τη θεραπεία αποφρακτικών αγγειοπαθειών και αγγειακών συνδρόμων που οφείλονται σε δυσλειτουργία της αγγειακής νεύρωσης

- δεν είναι θετική για τη θεραπεία της παιδικής εγκεφαλικής παράλυσης και άλλων εγκεφαλοπαθειών που συνοδεύονται από δυστονία
- Η επιτροπή έκρινε επίσης ότι ελλείπει συναφών δεδομένων προς στήριξη της αποτελεσματικότητας στις εγκεκριμένες συστάσεις για τη δοσολογία, το δυνητικό όφελος των παρεντερικών σκευασμάτων που περιέχουν τολπερισόνη δεν αντισταθμίζει τον προσδιορισθέντα κίνδυνο υπερευαισθησίας.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των πόσιμων σκευασμάτων που περιέχουν τολπερισόνη είναι θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης μόνο για τη συμπτωματική θεραπεία της σπαστικότητας μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο σε ενήλικες, λαμβάνοντας υπόψη τις εγκριθείσες αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η επιτροπή κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των παρεντερικών σκευασμάτων που περιέχουν τολπερισόνη δεν είναι θετική και εισηγήθηκε την ανάκληση των αντίστοιχων αδειών κυκλοφορίας.

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με το άρθρο 32 παράγραφος 4 στοιχείο δ της οδηγίας 2001/83/EK, η CHMP εισηγήθηκε:

- Την τροποποίηση των όρων χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας για τα πόσιμα σκευάσματα φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο Παράρτημα I, των οποίων οι σχετικές παράγραφοι της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης περιλαμβάνονται στο Παράρτημα III της παρούσας γνώμης.
- Την ανάκληση της άδειας κυκλοφορίας για τα παρεντερικά σκευάσματα των φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο Παράρτημα I.

Οι όροι χορήγησης των αδειών κυκλοφορίας παρατίθενται στο παράρτημα IV.

Οι αποκλίνουσες αποφάσεις παρατίθενται στην παρούσα γνώμη.