

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi

della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio (*formulazioni orali*)

e

della revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio (*formulazioni parenterali*)

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica di prodotti contenenti tolperisone (vedere allegato I)

Tolperisone è un miorilassante ad azione centrale, sintetizzato per la prima volta nel 1956 e utilizzato nella pratica clinica sin dagli anni sessanta. Il meccanismo d'azione preciso non è completamente noto. Possiede una grande affinità con i tessuti nervosi e arriva alle massime concentrazioni nel tronco cerebrale, nel midollo spinale e nel tessuto nervoso periferico. La struttura chimica di tolperisone è simile a quella di lidocaina e, in modo simile a lidocaina, tolperisone ha effetti di stabilizzazione della membrana. Tolperisone riduce l'afflusso di sodio attraverso la membrana nervosa isolata in modo dose-dipendente e, pertanto, i potenziali di ampiezza e frequenza di azione sono ridotti. Inoltre, sono stati dimostrati effetti inibitori dei canali di Ca^{2+} tensione-dipendenti, il che suggerisce che tolperisone potrebbe anche ridurre il rilascio del trasmettitore oltre ad avere l'effetto di stabilizzazione della membrana. Tolperisone svolge la sua azione a 3 livelli:

- a livello periferico – stabilizza la membrana dei neuroni e, di conseguenza, deprime l'ampiezza e la frequenza dei potenziali di azione. È in grado di inibire la condizione patologica dell'impulso periferico indotto dal dolore che potrebbe innescare vari riflessi motori o vegetativi che porterebbero a maggiore tono muscolare;
- a livello spinale centrale – tolperisone riduce l'accresciuta attività del riflesso mono e polisinaptico in modo dose-dipendente a livello fisiologico. Questo effetto è ben dimostrato in diversi modelli animali;
- a livello centrale-reticolare – anche uno squilibrio tra facilitatore sovrastinale e controllo inibitorio può portare a una maggiore attività riflessa e a un accresciuto tono muscolare. Tolperisone riduce la facilitazione reticolo-spinale nel tronco cerebrale e ha dimostrato di essere efficace nell'alleviare il gamma-rigor sperimentale di origine reticolare.

I farmaci contenenti tolperisone sono attualmente approvati nei seguenti paesi UE: Bulgaria, Cipro, Repubblica ceca, Germania, Ungheria, Lettonia, Lituania, Polonia, Romania e Repubblica slovacca.

Le indicazioni che seguono sono state approvate in almeno uno Stato membro (le specifiche diciture dell'indicazione possono variare da prodotto a prodotto):

- trattamento acuto o cronico del tono patologicamente elevato dei muscoli scheletrici a causa di disturbi neurologici organici;
- trattamento dell'ipertonìa muscolare e di spasmi muscolari associati a malattie dell'apparato locomotore (es. spondilosi, spondiloartrosi, sindromi cervicali e lombari, artrosi delle grandi articolazioni);
- riabilitazione in seguito a chirurgia ortopedica e traumatologica;
- trattamento di malattie vascolari obliteranti nonché di sindromi dovute a ridotta innervazione vascolare (per es. acrocianosi, disbasia angioneurotica intermittens);
- malattia di Little (diplegia spastica infantile) e altre encefalopatie accompagnate da distonia.

Il 15 luglio 2011 la Germania ha avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE. La Germania riteneva che le numerose segnalazioni di reazioni da ipersensibilità ricevute nella fase successiva all'autorizzazione fossero indicative di un timore per la sicurezza che non è bilanciato dalla limitata evidenza dell'efficacia. È stato quindi chiesto al CHMP un parere sull'opportunità di mantenere, variare, sospendere o ritirare le autorizzazioni all'immissione in commercio per medicinali contenenti tolperisone e denominazioni associate.

Efficacia clinica

Trattamento del tono patologicamente elevato dei muscoli scheletrici a causa di disturbi neurologici organici

Quest'indicazione è supportata principalmente dallo studio Stamenova (2005), che è di qualità accettabile. In questo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato da placebo, multicentrico, l'efficacia di tolperisone è stata dimostrata nel trattamento sintomatico di pazienti con spasticità causata da ictus cerebrale.

La scala di Ashworth utilizzata in questo studio è uno strumento convalidato generalmente accettato per la valutazione clinica del grado di spasticità. Il miglioramento medio nel punteggio Ashworth riscontrato nello studio Stamenova è stato del 32% nella popolazione ITT (intention-to-treat) complessiva e del 42% nel sottogruppo di pazienti che riceveva 300-450 mg/giorno. Van Denburg et al. (2008) hanno trovato un cambiamento del 33% nella scala di Ashworth da correlare con un cambiamento di 1 punto nel punteggio di valutazione globale del medico in pazienti con spasticità post-ictus, il che indica rilevanza clinica. Il miglioramento nella scala di Ashworth era accompagnato da una differenza statisticamente significativa nella valutazione complessiva dell'efficacia da parte dell'investigatore a favore di tolperisone. Ulteriori parametri funzionali secondari (cioè l'indice di Barthel modificato (che valuta le attività della vita quotidiana), la capacità di svolgere attività di routine e la resistenza nel camminare) erano costantemente a favore di tolperisone rispetto al placebo. La distanza media massima percorsa camminando per 2 minuti alla visita finale era di circa 70 metri nel gruppo tolperisone e di 40 metri nel gruppo placebo.

Nello studio Stamenova, i pazienti potevano essere titolati fino a 900 mg al giorno, pertanto solo un sottogruppo (35%) dei pazienti a cui era somministrato tolperisone è stato trattato nell'intervallo di dose attualmente approvato nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto (*Summary of product characteristics*, SPC) (150-450 mg). Tuttavia i risultati dell'efficacia del sottogruppo trattato con una dose quotidiana di tolperisone fino a 450 mg/giorno erano in linea con i risultati dell'intera popolazione ITT. In conclusione, lo studio Stamenova può essere considerato uno studio positivo i cui risultati sono indicativi di un effetto clinicamente rilevante di tolperisone nel trattamento di pazienti con spasticità post-ictus.

Per contro, lo studio Avigen AV650-018 (2007), interrotto anticipatamente, non è stato in grado di dimostrare alcun effetto sulla popolazione affetta da sclerosi multipla. I risultati ad interim dell'analisi indicavano che esso non era riuscito a ottenere significato statistico in alcun endpoint di efficacia valutato.

Lo studio Feher (1985) ha utilizzato la scala di Rivermead che ha dimostrato validità e affidabilità alte nella valutazione della funzione motoria di pazienti colpiti da ictus. Anche se i risultati sono difficili da interpretare a causa della mancanza di un gruppo di controllo con placebo per verificare l'integrità del campione, questo studio randomizzato, in doppio cieco attivamente controllato fornisce evidenze di supporto dell'efficacia di tolperisone in termini di miglioramento della mobilità in pazienti con spasticità causata da disturbi neurologici.

Nello studio Melka (1997) la riduzione del tono muscolare (secondo la misurazione con la scala di Ashworth) era accompagnata da un consistente miglioramento dei parametri funzionali indicativi di rilevanza clinica. Esso, comunque, includeva solo pazienti con spasticità causata da neuropatologia. Il neuropatologia colpisce in modo predominante maschi adulti in tempi di carestia e in genere non si presenta nei paesi europei, pertanto la generalizzazione dei risultati dello studio per l'indicazione esistente è discutibile. Si può dire che lo studio Melka fornisca solo evidenze di supporto dell'efficacia nel trattamento della spasticità causata da disturbi neurologici.

Nell'insieme, la serie di dati esistente è indicativa di un modesto effetto di tolperisone nel trattamento della spasticità causata da disturbi neurologici. È importante notare che l'evidenza dell'efficacia si

basa principalmente sui risultati dello studio Stamenova che includeva unicamente pazienti con spasticità post-ictus.

Trattamento dell'ipertonìa muscolare e di spasmi muscolari associati a malattie dell'apparato locomotore

Nell'unico studio in questa indicazione in cui è stata dimostrata la superiorità di tolperisone rispetto al placebo nel risultato primario (Pratzel 1995), ciò si è ottenuto utilizzando un nuovo parametro della formula per il calcolo che non era definito in precedenza, ma è stato introdotto invece nell'analisi dell'efficacia post-hoc. La convalida di nuovi parametri deve essere fatta in anticipo se dallo studio deve derivare la prova dell'efficacia. Inoltre, il miglioramento della soglia del dolore pressorio (*Pressure Pain Threshold*, PPT) non era accompagnato da un corrispondente miglioramento della mobilità dei pazienti. Non è pertanto plausibile che la riduzione di una PPT innescata possa essersi tradotta in un effetto clinicamente rilevante in pazienti con spasmo muscolare riflesso doloroso.

Lo studio Struck 2002 non è stato in grado di dimostrare un miglioramento significativo nell'endpoint primario e i due parametri secondari per i quali si è potuto vedere un miglioramento statisticamente significativo sono soggettivi e non considerati clinicamente eloquenti dato che non erano accompagnati da miglioramenti adeguati in parametri clinicamente rilevanti come intensità del dolore, dolore al movimento e motilità. Neanche lo studio Struck 2004 è stato in grado di dimostrare un miglioramento significativo nell'endpoint primario. Inoltre tutti i pazienti hanno iniziato ricevendo dosi superiori a quelle approvate. Infine, nemmeno lo studio Hodinka 2001 è stato in grado di dimostrare una differenza rilevante nell'endpoint primario e l'unica differenza passeggera significativa osservata era nella scala della disabilità Roland-Morris al giorno 7, ma essa era scomparsa al giorno 14.

Pertanto, si può concludere che dei quattro studi principali in questa indicazione, che si sono resi disponibili dopo il rilascio iniziale dell'autorizzazione all'immissione in commercio, uno presenta deficienze sostanziali e gli altri 3 non sono riusciti a dimostrare un effetto sui risultati dell'efficacia.

Riabilitazione in seguito a chirurgia ortopedica e traumatologica

I dati disponibili su questa indicazione provengono da due studi osservazionali (1986 e 1989) su un totale di 166 pazienti cui erano stati somministrati 450 mg di tolperisone al giorno per alcune settimane. In entrambi gli studi tolperisone era somministrato a una popolazione molto eterogenea nell'ambito di un programma di riabilitazione; quindi, non è possibile isolare gli effetti di tolperisone da quelli di altri interventi e, pertanto, i dati non supportano l'evidenza dell'efficacia in questa specifica indicazione.

Trattamento di malattie vascolari obliteranti nonché di sindromi dovute a ridotta innervazione vascolare

Esistono informazioni molto limitate sull'efficacia di tolperisone in questa indicazione. Non vi è alcuno studio di conformità alla buona pratica clinica; vi è 1 studio attivamente controllato e vi sono alcuni studi osservazionali. Lo studio attivamente controllato era in aperto, ha utilizzato pentossifillina come controllo e ha interessato complessivamente 70 pazienti.

Malattia di Little e altre encefalopatie accompagnate da distonia

Sull'efficacia di tolperisone in questa indicazione esistono informazioni molto limitate. Gli unici studi esistenti sono di natura osservazionale, sono stati condotti su una popolazione eterogenea e contengono informazioni estremamente limitate.

Formulazione parenterale

Vi sono alcuni studi in cui è stata utilizzata una formulazione parenterale. Essi sono per lo più osservazionali e la documentazione disponibile è molto limitata. Gli unici studi identificati in doppio

cieco, controllati da placebo in cui è stato utilizzato tolperisone parenterale e che hanno standard metodologici accettabili, sono stati condotti in indicazioni in cui l'efficacia non è stata dimostrata, mai approvate per il prodotto o che includevano solo un piccolissimo numero di pazienti nell'indicazione oggetto presa in esame. Non è stato presentato alcun dato a supporto delle raccomandazioni sul dosaggio.

Sicurezza clinica

Anche se non è stato riportato alcun caso letale d'ipersensibilità, circa il 10% di tutti i casi riportati con tolperisone è stato considerato potenzialmente letale. Le reazioni da ipersensibilità riportate rappresentano più della metà delle segnalazioni spontanee nella banca dati degli originatori, seguite da reazioni avverse secondo la classificazione sistemica organica (*System Organ Class, SOC*) "Patologie gastrointestinali", "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione" e "Patologie del sistema nervoso". L'analisi delle segnalazioni spontanee suggerisce che le reazioni da ipersensibilità sono più frequenti nelle donne, in pazienti con malattie allergiche precedenti o in corso o in quelli che usano contemporaneamente antinfiammatori non-steroidi o altri analgesici. Un rapporto di causa con tolperisone è stato valutato come almeno possibile nel 90% di tutte le reazioni da ipersensibilità.

Vi è una discrepanza tra i modelli delle segnalazioni spontanee e le relazioni degli studi. Pur essendo stato osservato negli studi presentati solo un piccolo numero di segnalazioni di reazioni da ipersensibilità, esse rappresentano più della metà di tutte le segnalazioni spontanee. L'ipersensibilità può essere un evento significativo e sono stati riportati casi di reazioni anafilattiche/shock anafilattico. Le informazioni sul prodotto attualmente approvate non sembrano riflettere adeguatamente il rischio né lo comunicano ai pazienti al fine di consentire la rapida identificazione di segni di ipersensibilità. Va anche notato che i tassi di segnalazione in Germania sembrano essere significativamente più alti di quelli calcolati attraverso il database del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il meccanismo dell'ipersensibilità collegata a tolperisone è sconosciuto. Tra le ipotesi vi sono metaboliti di tolperisone come formazione di apteni che attivano il sistema immunitario del paziente attraverso la modifica covalente delle proteine o la somiglianza strutturale con l'anestetico locale licodaina.

A causa della mancanza di dati adeguati, non può essere tratta alcuna conclusione certa sull'influenza della funzionalità renale o epatica, sebbene i dati esistenti non siano causa di timori.

Si è notato che le informazioni nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto per quanto riguarda interazioni, effetti sulla capacità di guidare e utilizzare macchinari e gli effetti degli alimenti sui parametri farmacocinetici non riflettevano i dati più recenti disponibili. Si è notato inoltre che non tutti i prodotti menzionavano nelle informazioni sul prodotto la confusione relativa alle reazioni avverse e l'iperidrosi e che questo deve essere armonizzato.

È ben noto che il profilo di sicurezza di un farmaco può variare a seconda della formulazione. Comunque, poiché l'ipersensibilità è una caratteristica del principio attivo piuttosto che della formulazione, i timori sollevati per la formulazione orale sono pertinenti anche alla formulazione parenterale. È stato chiesto alla ditta titolare delle autorizzazioni all'immissione in commercio di presentare tutti i dati esistenti a supporto delle sue raccomandazioni su sicurezza e dosaggio, ma non è stato presentato alcun dato rilevante per la valutazione perché il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha concluso che i dati sono insufficienti per giungere alla conclusione che i benefici superano i rischi e ha proposto la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le formulazioni parenterali.

Conclusione generale

Il CHMP ha preso in considerazione tutti i dati disponibili sulla sicurezza e l'efficacia di tolperisone.

Pur non essendo stato riferito alcun caso letale d'ipersensibilità, circa il 10% di tutti i casi riportati con tolperisone è ritenuto potenzialmente letale. Le reazioni da ipersensibilità riportate rappresentano più della metà delle segnalazioni spontanee nella banca dati degli originatori, seguite da reazioni avverse della SOC "Patologie gastrointestinali", "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione" e "Patologie del sistema nervoso". L'analisi delle segnalazioni spontanee suggerisce che le reazioni da ipersensibilità sono più frequenti nelle donne, in pazienti con malattie allergiche precedenti o in corso o in quelli che usano contemporaneamente antinfiammatori non-steroidi o altri analgesici. Un rapporto di causa con tolperisone è stato valutato come almeno possibile nel 90% di tutte le reazioni da ipersensibilità.

Vi è una discrepanza tra i modelli delle segnalazioni spontanee e le segnalazioni derivate da studi. Mentre solo un piccolo numero di segnalazioni di reazioni da ipersensibilità è stato osservato negli studi presentati, esse rappresentano più della metà di tutte le segnalazioni spontanee. L'ipersensibilità può essere un evento significativo e sono stati riportati casi di reazioni anafilattiche/shock anafilattico. Le informazioni sul prodotto attualmente approvate non sembrano riflettere adeguatamente il rischio né comunicarlo ai pazienti al fine di consentire la rapida identificazione di segni di ipersensibilità. Va anche notato che i tassi di segnalazione in Germania sembrano essere significativamente più alti di quelli calcolati attraverso il database del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

A causa della mancanza di dati adeguati, non può essere tratta alcuna conclusione certa sull'influenza sulla funzionalità renale o epatica sebbene i dati esistenti non siano causa di timori.

Il meccanismo dell'ipersensibilità collegata a tolperisone è sconosciuto. Tra le ipotesi vi sono la somiglianza strutturale con l'anestetico locale lidocaina, ragion per cui il rischio di reazioni incrociate deve essere coerentemente descritto nelle informazioni sul prodotto. Anche le informazioni sul prodotto devono essere aggiornate in modo che tutti i prodotti contengano informazioni coerenti e aggiornate su interazioni, sugli effetti sulla capacità di guidare e utilizzare macchinari e sugli effetti del cibo sulla biodisponibilità, sull'influenza della funzionalità renale ed epatica e le reazioni avverse.

Per quanto attiene all'efficacia, gli insiemi di dati esistenti indicano un modesto effetto di tolperisone nel trattamento di spasticità causata da disturbi neurologici, pur essendo importante rilevare che l'evidenza si basa principalmente sui risultati dello studio Stamenova, che includeva unicamente pazienti con spasticità post-ictus.

Esistono studi pertinenti anche nell'indicazione per malattie dell'apparato locomotore, la maggior parte dei quali non è stata in grado di dimostrare l'efficacia del prodotto. Il solo studio in questa indicazione con un risultato positivo presenta significative carenze metodologiche che impediscono qualsiasi conclusione sull'efficacia del prodotto.

Per le rimanenti indicazioni (riabilitazione in seguito a chirurgia ortopedica e traumatologica, trattamento di malattie vascolari obliteranti nonché di sindromi dovute a ridotta innervazione vascolare, malattia di Little e altre encefalopatie accompagnate da distonia) c'è un'evidenza dell'efficacia estremamente limitata che si basa principalmente su piccoli studi con progetto inadeguato e che includono una popolazione eterogenea. Si conclude quindi che l'efficacia in queste indicazioni non è stata dimostrata. In relazione a ciò, il CHMP ha preso nota del fatto che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei prodotti per cui sono approvate queste indicazioni è giunto alla conclusione che l'evidenza dell'efficacia è insufficiente a bilanciare i rischi associati al prodotto e ha proposto di eliminare le indicazioni.

Sulla base di tutti i dati sulla sicurezza e l'efficacia di tolperisone resi disponibili, il CHMP ha ritenuto che il rischio di ipersensibilità è più significativo di quanto precedentemente individuato e che, di conseguenza, i benefici clinici dimostrati superano i rischi solo nell'indicazione ristretta del *trattamento sintomatico della spasticità post-ictus negli adulti*.

È ben noto che il profilo di sicurezza di un farmaco può variare a seconda della formulazione. Tuttavia, poiché l'ipersensibilità è una caratteristica del principio attivo piuttosto che della formulazione, i timori sollevati per le formulazioni orali sono pertinenti anche alla formulazione parenterale. È stato chiesto alla ditta titolare delle autorizzazioni all'immissione in commercio di presentare tutti i dati esistenti a supporto delle sue raccomandazioni su sicurezza e dosaggio, ma non è stato presentato alcun dato rilevante per la valutazione, perché il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha ritenuto che i dati sono insufficienti per giungere alla conclusione che i benefici superano i rischi e ha proposto la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le formulazioni parenterali.

Il CHMP ha approvato una comunicazione diretta agli operatori sanitari (*Dear Healthcare Professional Communication*, DHPC) per comunicare i risultati del presente esame.

Rapporto rischi-benefici

Il comitato è giunto alla conclusione che il rapporto benefici-rischi delle formulazioni orali contenenti tolperisone è positivo in normali condizioni d'uso solo nel trattamento sintomatico della spasticità post-ictus negli adulti, soggette alle modifiche alle informazioni sul prodotto concordate.

Il comitato è giunto inoltre alla conclusione che il rapporto benefici-rischi delle formulazioni parenterali contenenti tolperisone non è positivo e raccomanda la revoca delle corrispondenti autorizzazioni all'immissione in commercio.

Procedura di riesame

Dopo l'adozione del parere del CHMP e delle sue raccomandazioni nel corso della riunione del CHMP del giugno 2012, sono state trasmesse richieste di riesame da parte di Gedeon Richter PLC e PP Nature Balance Lizenzen GmbH, che ritenevano esserci informazioni adeguate a sostegno dell'efficacia del tolperisone nell'indicazione "*trattamento dell'ipertonìa muscolare e di spasmi muscolari associati a malattie dell'apparato locomotore*". I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non concordavano inoltre con la valutazione fatta dal CHMP in merito al profilo di sicurezza di tolperisone. La ditta Gedeon Richter PLC ha proposto di limitare l'indicazione al "*trattamento di breve termine degli spasmi muscolari in pazienti adulti con lombalgia acuta aspecifica*", per una durata massima della terapia di 7 giorni.

Il CHMP ha pertanto condotto una nuova valutazione dei dati relativi all'efficacia disponibili in relazione all'indicazione in questione. In particolare, il CHMP ha riesaminato 4 analisi aggregate (Alken-2005, Farkas-2011, Varga-2011a e Varga-2011b) di studi clinici randomizzati (Pratzel 1995, Struck 2002 e Struck 2004) e ha chiesto al gruppo di lavoro sulla biostatistica (BSWP) di fornire un parere sui dati riguardanti le analisi aggregate. Il CHMP, tenendo conto della valutazione del BSWP, ha concluso che sussistono gravi motivi di preoccupazione per quanto concerne l'adeguatezza della metodologia statistica usata per le analisi aggregate, in particolare perché tali analisi erano fondate su modelli ad effetti fissi in presenza di un'evidente eterogeneità, ma soprattutto perché i principali motivi del rigetto delle prove addotte interessano la mancata conformità ai criteri principali menzionati nel documento del CHMP *Punti da considerare* (CPMP/EWP/2330/99). Di conseguenza, il CHMP è dell'idea che nessuna delle analisi aggregate trasmesse possa essere considerata utile per dimostrare l'efficacia di tolperisone nell'indicazione "*trattamento dell'ipertonìa muscolare e di spasmi muscolari associati a malattie dell'apparato locomotore*", né nell'indicazione più ristretta proposta.

Il CHMP si è consultato anche con il suo gruppo di consulenza scientifica (SAG) in materia di neurologia. Il SAG ha dichiarato che, a suo parere, i risultati delle 4 analisi aggregate non dimostrano l'efficacia di tolperisone. Nel complesso, il SAG ha ritenuto che le analisi non sono state condotte in maniera adeguata e che i dati forniti non hanno consentito di valutare in che modo si è tenuto conto nelle analisi delle diverse caratteristiche concernenti la popolazione e la terapia. Il SAG era inoltre dell'idea che non fosse possibile trarre alcuna conclusione in merito all'efficacia di tolperisone, né che

fosse possibile individuare specifici sottogruppi di pazienti che avrebbero potuto beneficiare del trattamento con tolperisone rispetto ad altri trattamenti.

Il CHMP ha inoltre tenuto conto di una metanalisi svolta di recente e presentata nell'ambito della spiegazione orale dell'ottobre 2012, ma ha sollevato una serie di interrogativi in relazione alla metodologia usata per l'analisi e alla qualità dei singoli studi inseriti, concludendo infine che tale metanalisi non poteva essere utilizzata come prova aggiuntiva per dimostrare l'efficacia di tolperisone. Il CHMP ha altresì tenuto conto della proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di condurre uno studio clinico per raccogliere ulteriori prove dell'efficacia di tolperisone nell'indicazione ristretta riguardante il trattamento della lombalgia, come impegno successivo al deferimento, oltre che del progetto di sinossi dello studio ad essa associato. Tuttavia, il comitato ha stabilito che lo studio proposto fosse inadeguato a fornire prove definitive della potenziale efficacia di tolperisone nell'indicazione proposta, in particolare per quanto concerne la breve durata del trattamento proposta.

Quanto alla sicurezza di tolperisone, il CHMP ha riesaminato i dati sulla sicurezza disponibili e ha riconfermato le precedenti conclusioni riguardanti l'esistenza di un rischio di reazioni di ipersensibilità associate a tolperisone, laddove i dati mostrano che il 10% di tutti i casi segnalati di ipersensibilità sono stati considerati potenzialmente letali. Un rapporto di causa con tolperisone è stato valutato come almeno possibile nel 90% di tutte le reazioni da ipersensibilità.

Sulla base di tutti i dati sulla sicurezza e l'efficacia di tolperisone resi disponibili, e dopo aver tenuto in considerazione i pareri del BSWP e del SAG, il CHMP ha confermato la sua conclusione iniziale che il rischio di ipersensibilità è più significativo rispetto a quanto precedentemente identificato all'epoca del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio e che, di conseguenza, i benefici di tolperisone sono inferiori ai rischi nell'indicazione *“trattamento dell'ipertonia muscolare e di spasmi muscolari associati a malattie dell'apparato locomotore”* nonché nell'indicazione ristretta proposta *“trattamento di breve termine degli spasmi muscolari in pazienti adulti con lombalgia acuta aspecifica”*.

Il comitato è giunto pertanto alla conclusione che il rapporto rischi/benefici delle formulazioni orali contenenti tolperisone è favorevole in normali condizioni d'uso solo nel trattamento sintomatico della spasticità post-ictus negli adulti, purché siano apportate le modifiche alle informazioni sul prodotto concordate.

Motivi della variazione dei termini e della revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Premesso che

- il comitato ha ritenuto che il rischio di reazioni da ipersensibilità è più significativo di quanto precedentemente identificato;
- il comitato è del parere che l'evidenza dell'efficacia clinicamente significativa di tolperisone nelle indicazioni attualmente approvate è estremamente limitata e pertanto il potenziale beneficio per i pazienti in tali indicazioni è superato dal rischio identificato;
- il comitato è inoltre del parere che c'è evidenza dell'efficacia clinicamente significativa di tolperisone nel trattamento sintomatico della spasticità post-ictus negli adulti;
- il comitato ha ritenuto pertanto che il rapporto benefici-rischi delle formulazioni orali contenenti tolperisone in normali condizioni d'uso:
 - è positivo per il trattamento sintomatico della spasticità post-ictus negli adulti;

- non è positivo per il trattamento dell'ipertonia muscolare e di spasmi muscolari associati a malattie dell'apparato locomotore;
- non è positivo per la riabilitazione in seguito a chirurgia ortopedica e traumatologica;
- non è positivo per il trattamento di malattie vascolari obliteranti nonché di sindromi dovute a ridotta innervazione vascolare;
- non è positivo per malattia di Little e altre encefalopatie accompagnate da distonia;
- il comitato è giunto anche alla conclusione che, in assenza di dati pertinenti a supporto dell'efficacia delle raccomandazioni sul dosaggio approvate, il potenziale beneficio di formulazioni parenterali contenenti tolperisone è superato dal rischio identificato di ipersensibilità.

Il comitato, di conseguenza, è giunto alla conclusione che il rapporto benefici-rischi delle formulazioni orali contenenti tolperisone è positivo in normali condizioni d'uso solo nel trattamento sintomatico della spasticità post-ictus negli adulti, tenendo conto delle modifiche alle informazioni sul prodotto concordate.

Il comitato è giunto inoltre alla conclusione che il rapporto benefici-rischi delle formulazioni parenterali contenenti tolperisone non è positivo e raccomanda la revoca delle corrispondenti autorizzazioni all'immissione in commercio.

Pertanto, in conformità all'articolo 32, paragrafo 4, lettera d), della direttiva 2001/83/CE, il CHMP ha raccomandato:

- la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per le formulazioni orali dei medicinali di cui all'allegato I, per i quali si riportano nell'allegato III al presente parere le relative sezioni del Riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo;
- la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio per le formulazioni parenterali dei medicinali di cui all'allegato I.

Le condizioni che possono incidere sulle autorizzazioni all'immissione in commercio figurano nell'allegato IV.

Le posizioni divergenti sono allegate al presente parere.