

## **Anness II**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-**

**Varjazzjoni tat-termini tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq (*formulazzjonijiet orali*)**

**u**

**Revoka tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq (*formulazzjonijiet parenterali*)**

## Konkluzjonijiet xjentifiċi

### Sommarju globali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' prodotti li fihom tolperisone (ara Anness I)

Tolperisone huwa rilassant tal-muskoli li jaġixxi b' mod ċentrali li ġie sintetizzat għall-ewwel darba fl-1956, u ilu jintuża fil-prattika klinika sa mis-snin sittin. Il-mekkanizmu ta' azzjoni preċiż mhux magħruf għal kollox. Huwa għandu affinità kbira għat-tessuti tan-nervituri, u jilhaq l-ogħla konċentrazzjonijiet fiz-zokk enċefaliku tal-moħħ, is-sinla tad-dahar u t-tessuti tan-nervituri periferali. L-istruttura kimika ta' tolperisone hija simili għal dik ta' lidocaine u, b' mod simili għal lidocaine, tolperisone għandu effetti ta' stabbilizzazzjoni tal-membrani. Tolperisone inaqqas l-influss tas-sodju minn membrani iżolati tan-nervituri b' mod li jiddependi mid-doża, u b' hekk jitnaqqas l-potenzjali ta' amplitudni u frekwenza ta' azzjoni. Barra minn hekk, intwerew effetti inibitorji fuq il-kanali ta'  $Ca^{2+}$  li jiddependu mill-vultaġġ, u dan jimplika li tolperisone jista' jnaqqas ukoll ir-rilaxx tat-trasmittitur minbarra l-effett ta' stabbilizzazzjoni tal-membrani tiegħu. Tolperisone iwettaq l-azzjoni tiegħu fi tliet livelli:

- Livell periferali – jistabbilizza l-membrani tan-newroni, u konsegwentement irazzan il-potenzjali tal-amplitudni u l-frekwenza tal-azzjoni. Huwa kapaċi jinibixxi l-kundizzjoni tal-impuls periferali patoloġiku kkawżata mill-uġiġħ, li tista' tagħti bidu għal diversi riflessi motorji jew veġetattivi li jwasslu għal ton muskolari miżjud.
- Livell ċentrosपालi – tolperisone inaqqas l-attività miżjuda tar-riflessi mono u polisinattici b' mod li jiddependi mid-doża sal-livell fiżjoloġiku. Dan l-effett jintwera sew f' bosta mudelli ta' annimali.
- Livell ċentroretikulari – Żbilanċ bejn il-kontroll faċilitatorju u inibitorju suprasपालi jista' jwassal ukoll għal attività mtejbja tar-riflessi u zieda fit-ton tal-muskoli. Tolperisone inaqqas il-faċilitazzjoni retikulospinali fiz-zokk enċefaliku u ntweraw li huwa effettiv sabiex itaffi l-gamma-rigor sperimentali ta' oriġini retikolari.

Il-prodotti li fihom tolperisone huma attwalment approvati f' dawn il-pajjiżi tal-UE: il-Bulgarija, Ċipru, ir-Repubblika Ċeka, il-Ġermanja, l-Ungerija, il-Latvja, il-Litwanja, il-Polonja, ir-Rumanija u r-Repubblika Slovacka.

L-indikazzjonijiet li ġejjin ġew approvati f' mill-inqas Stat Membru ieħor (il-kliem speċifiku tal-indikazzjoni jista' jvarja minn prodott għal ieħor):

- Trattament akut jew kroniku tat-ton tal-muskolu skeletali patoloġikament elevat f' disturbi newroloġiċi organiċi
- Trattament ta' ipertonicità muskolari u spażmi fil-muskoli assoċjati ma' mard lokomotorju (eż. spondiloži, spondilartrozi, sindromi ċervikali u lombari, artrozi tal-ġogi l-kbar)
- Rijabilitazzjoni wara kirurġija ortopedika u ta' trawma
- Trattament ta' mard vaskolari oblitterattivi kif ukoll ta' sindromi minhabba innervazzjoni vaskolari indebolita (eż. akroċijanoži, dysbasia angioneurotica intermittens)
- Marda ta' Little (dipleġija spastika infantili) u enċefalopatiji oħrajn akkumpanjati minn distonja

Fil-15 ta' Lulju 2011, il-Ġermanja tat bidu għal riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE. Il-Ġermanja kkunsidrat li d-diversi rapporti ta' reazzjonijiet ta' ipersensittività li waslu fil-fażi ta' wara l-awtorizzazzjoni jindikaw tħassib dwar is-sigurtà li mhux ibbilanċjat mill-evidenza limitata tal-effikaċja. Għaldaqstant, is-CHMP intalab jaġi l-opinjoni tiegħu dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom tolperisone, u ismijiet assoċjati, għandhomx jinżammu, jinbidlu, jiġu sospiżi jew irtirati.

## Effikaċja Klinika

### *It-trattament ta' ton muskolari skeletali patoloġikament elevat f'disturbi newroloġiċi organiċi*

Din l-indikazzjoni hija primarjament appoġġjata mill-istudju Stamenova (2005), li huwa ta' kwalità aċċettabbli. F'dan l-istudju każwali, ta' għama doppja (double-blind), ikkontrollat minn placebo u li sar f'diversi centri, l-effikaċja ta' tolperisone intweriet fit-trattament sintomatiku ta' pazjenti bi spastiċità wara puplesija ċerebrali.

L-iskala Ashworth użata f'dan l-istudju hija strument ivvalidat generalment aċċettat għall-evalwazzjoni klinika tal-grad ta' spastiċità. It-titjib medju fil-punteġġ Ashworth li nstab fl-istudju Stamenova kien ta' 32% fil-popolazzjoni ITT (intenzjoni ta' trattament) globali u 42% fis-sottogrupp ta' pazjenti li ngħataw 300-450 mg/jum). Van Denburg et al. (2008) sabu li bidla ta' 33% fl-iskala Ashworth hija korrelatata ma' bidla ta' punt (1) fil-punteġġ ta' evalwazzjoni globali tat-Tabib f'pazjenti bi spastiċità ta' wara l-puplesija, u li b'hekk tindika rilevanza klinika. It-titjib fl-iskala Ashworth kien akkumpanjat minn differenza statistikament sinifikanti fl-evalwazzjoni globali tal-investigatur dwar l-effikaċja favur tolperisone. Parametri sekondarji funzjonali oħrajn (jiġifieri l-Indiċi Barthel immodifikat (li jevalwa l-attivitajiet tal-hajja ta' kuljum), il-kapaċità li jitwettqu attivitajiet ta' rutina u r-rezistenza għall-mixi) iffavorixxew b'mod konsistenti lil tolperisone fuq il-placebo. Id-distanza massima medja bil-mixi kull 2 minuti fl-aħħar viżta kienet madwar 70 metru fil-grupp ta' tolperisone u 40 metru fil-grupp tal-placebo.

Fl-istudju Stamenova, il-pazjenti setgħu jkunu titrati sa 900 mg kuljum, għalhekk sottogrupp biss (35%) mill-pazjenti b'tolperisone kien ittrattat fi hdan il-medda tad-doża attwalment approvata fl-SPC (150-450 mg). Madankollu, ir-riżultati tal-effikaċja tas-sottogrupp ittrattat b'doża ta' kuljum ta' tolperisone sa 450 mg/jum kienu konsistenti mar-riżultati tal-popolazzjoni shiħa tal-ITT. Bħala konklużjoni, l-istudju Stamenova jista' jitqies studju pożittiv, li r-riżultati tiegħu jindikaw effett klinikament rilevanti ta' tolperisone fit-trattament ta' pazjenti bi spastiċità ta' wara l-puplesija.

B'kuntrast ma' dan, l-istudju Avigen AV650-018 (2007) li twaqqaf qabel il-waqt naqas milli juri xi effett fil-popolazzjoni tal-isklerosi multipla. Ir-riżultati ta' analiżi interim jindikaw li naqas milli jikseb sinifikat statistiku f'xi punt aħħari ta' effikaċja evalwat.

L-istudju Feher (1985) uża l-iskala Rivermead, li wriet validità u affidabbiltà għolja fl-evalwazzjoni tal-funzjoni motorja fil-pazjenti pupletici. Għalkemm huwa diffiċli li wiehed jinterpreta r-riżultati minhabba n-nuqqas ta' grupp ikkontrollat minn placebo sabiex tkun ivverifikata l-integrità tal-analiżi, dan l-istudju każwali, ta' għama doppja (double-blind) u kkontrollat b'mod attiv jipprovdi evidenza li tappoġġja l-effikaċja ta' tolperisone fir-rigward tat-titjib fil-mobilità f'pazjenti li jbatu minn spastiċità kkawżata minn disturbi newroloġiċi.

Fl-istudju Melka (1997), it-tnaqqis fit-ton tal-muskolu (kif imkejje mill-iskala Ashworth) kien akkumpanjat minn titjib konsistenti f'parametri funzjonali li jindikaw rilevanza klinika. Madankollu, kien jinkludi biss pazjenti bi spastiċità kkawżata minn newrolatirizmu. In-newrolatirizmu jaffettwa l-aktar lil irġiel zgħażaġh adulti fiż-żmien ta' għu u generalment ma jseħx fil-pajjiżi Ewropej, u għaldaqstant, il-ġeneralizzazzjoni tar-riżultati tal-istudju għall-indikazzjoni eżistenti hija dubjuża. L-istudju Melka jista' jitqies biss li jipprovdi evidenza ta' appoġġ għall-effikaċja fit-trattament tal-ispastiċità kkawżata minn mard newroloġiku.

Ikkunsidrat f'daqqa, is-sett ta' dejta eżistenti jindika effett modest ta' tolperisone fit-trattament tal-ispastiċità kkawżata minn disturbi newroloġiċi. Ta' min jinnota li l-evidenza tal-effikaċja hija bbazata l-aktar fuq ir-riżultati tal-istudju Stamenova, li kien jinkludi biss pazjenti bi spastiċità ta' wara l-puplesija.

### ***It-trattament ta' ipertoniċità muskolari u ta' spażmi muskolari assoċjati ma' mard lokomotorju***

Fl-uniku studju f'din l-indikazzjoni fejn intweriet is-superjorità ta' tolperisone fuq il-placebo fl-eżitu primarju (Pratzel 1995), din inkisbet permezz ta' parametru ġdid fil-formola għall-kalkolu li ma kienx iddeterminat minn qabel iżda minflok, ġie introdott fl-analiżi tal-effikaċja post-hoc. Hemm bżonn li l-validazzjoni ta' parametri ġodda ssir qabel biex tinstab tinstab prova tal-effikaċja mill-istudju. Barra minn hekk, it-titjib fil-PPT ma kienx akkumpanjat minn titjib korrispondenti fil-mobilità tal-pazjenti. Għaldaqstant, mhuwiex plawżibbli kif it-tnaqqis ta' PPT mibdi seta' kien interpretat bħala effett klinikament rilevanti f'pazjenti bi spażmu tal-muskolu tar-riflessi bl-uġiġh.

L-istudju Struck 2002 naqas milli juri titjib sinifikanti fil-punt aħhari primarju, u ż-żewġ parametri sekondarji li għalihom deher titjib statistikament sinifikanti huma suġġettivi, u mhux meqjusa klinikament sinifikanti peress li dawn ma kinux akkumpanjati minn titjib proporzjonat f'parametri klinikament rilevanti bħal-intensità tal-uġiġh, uġiġh maċ-ċaqliq u l-motilità. L-istudju Struck tal-2004 naqas ukoll milli juri titjib sinifikanti fil-punt aħhari primarju. Barra minn hekk, il-pazjenti kollha bdew billi rċievew dozi oghla mid-doża approvata. Finalment, l-istudju Hodinka tal-2001 ukoll naqas milli juri differenza rilevanti fil-punt aħhari primarju, u l-unika differenza sinifikanti temporanja osservata kienet fl-Iskala ta' Diżabilità Roland-Morris fis-7 jum, li ghebet fl-14-il jum.

Għaldaqstant, bħala konklużjoni jista' jingħad li mill-erba' studji ewlenin f'din l-indikazzjoni, li saru disponibbli wara li nġhatat l-ewwel awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq, wiehed ibati minn nuqqasijiet sostanzjali u t-3 l-oħra naqsu milli juru effett fuq l-eżitu tal-effikaċja.

### ***Rijabilitazzjoni wara kirurġija ortopedika u ta' trawma***

Id-dejta disponibbli dwar din l-indikazzjoni ġejja minn żewġ studji ta' osservazzjoni (1986 u 1989) b'total ta' 166 pazjent, li fihom nġhataw 450 mg tolperisone kuljum għal ftit ġimġhat. Fiz-żewġ studji, tolperisone inġhata lil popolazzjoni eteroġenea ħafna bħala parti minn programm ta' rijabilitazzjoni, u għalhekk mhuwiex possibbli li wiehed jiżola l-effett ta' tolperisone mill-effett ta' interventzjonijiet oħra u għaldaqstant, din id-dejta ma tappoġġjax l-evidenza tal-effikaċja f'din l-indikazzjoni partikolari.

### ***Trattament ta' mard kif ukoll sindromi vaskolari oblitterattivi minħabba innervazzjoni vaskolari indebolita***

Tezisti biss informazzjoni limitata ħafna dwar l-effikaċja ta' tolperisone f'din l-indikazzjoni. Ma hemm l-ebda studju konformi mal-GCP, hemm prova (1) kkontrollata b'mod attiv u xi studji ta' osservazzjoni. L-istudju kkontrollat b'mod attiv kien open label, li fih intużat pentoxyphyllin bħala kontroll u involva total ta' 70 pazjent.

### ***Il-marda ta' Little u enċefalopatiji oħrajn akkumpanjati minn distonja***

Tezisti biss informazzjoni limitata ħafna dwar l-effikaċja ta' tolperisone f'din l-indikazzjoni. L-uniċi studji li jeżistu huma ta' xorta osservazzjonali, u saru f'popolazzjoni eteroġenea u fihom informazzjoni tassew limitata.

### ***Formulazzjoni parenterali***

Hemm xi ftit studji li fihom intużat formulazzjoni parenterali. Il-parti l-kbira minnhom huma ta' osservazzjoni u hemm dokumentazzjoni tassew limitata għad-dispożizzjoni. L-uniċi studji ta' għama doppja (double-blind) u kkontrollati bi placebo identifikati li fihom intuża tolperisone parenterali u li għandhom standards ta' metodoloġija aċċettabbli saru f'indikazzjonijiet fejn ma ntwerietx l-effikaċja, li qatt ma ġew approvati għall-prodott jew kienu jinkludu biss għadd żgħir ħafna ta' pazjenti fl-indikazzjoni ta' interess. Ma ġiet ippreżentata l-ebda dejta b'appoġġ għar-rakkomandazzjonijiet tad-doża.

### **Sigurtà klinika**

Għad li ma ġie rrapportat l-ebda każ ta' ipersensittività, madwar 10% tal-każijiet kollha rrapportati b'tolperisone tqiesu li huma ta' periklu għall-ħajja. Ir-reazzjonijiet ta' ipersensittività jammontaw għal aktar minn nofs ir-rapporti spontanji fil-bażi ta' dejta tal-originaturi, segwiti minn effetti avversi (AEs) mid-Disturbi gastro-intestinali tal-SOCs (Sistema tal-Klassifika tal-Organi), Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet fi mnejn jingħata u Disturbi fis-sistema nervuża. L-analiżi tar-rapporti spontanji tindika li r-reazzjonijiet ta' ipersensittività huma aktar spissi fin-nisa, fil-pazjenti li qabel kellhom jew li bħalissa għandhom mard allergiku jew dawk li fl-istess hin ikunu qegħdin jużaw NSAIDs jew analġeżiċi oħrajn. Ġiet evalwata l-possibbiltà ta' relazzjoni kawżali b'tolperisone f'mill-inqas 90% tar-reazzjonijiet kollha ta' ipersensittività.

Hemm diskrepanza bejn ix-xejriet ta' rapporti spontanji u r-rapporti mill-istudji. Filwaqt li ġie osservat għadd żgħir biss ta' rapporti ta' reazzjonijiet ta' ipersensittività fl-istudji sottomessi, dawn jirrapprezentaw aktar minn nofs ir-rapporti spontanji kollha. L-ipersensittività tista' tkun avveniment sinifikanti u ġew irrappurtati każijiet ta' reazzjonijiet anafilattiċi/xokk anafilattiku. L-informazzjoni dwar il-prodott approvata bħalissa ma tidhirx li tirrifletti r-riskju jew li tikkomunikah b'mod adegwat lill-pazjenti sabiex tippermetti l-identifikazzjoni bikrija ta' sinjali ta' ipersensittività. Huwa osservat ukoll li r-rati ta' rapporti fil-Ġermanja jidhru li huma notevolment oghla minn dawk ikkalkolati permezz tal-bażi ta' dejta tal-MAH.

Il-mekkanizmu tal-ipersensittività marbuta ma' tolperisone mhuwiex magħruf. L-ipoteżijiet jinkludu metaboliti ta' tolperisone bħala formazzjonijiet hapteni li jattivaw is-sistema immuni tal-pazjent permezz ta' modifikazzjoni kovalenti ta' proteini, jew xebh strutturali mal-anestetiku lokali lidocaine.

Minhabba n-nuqqas ta' dejta adegwata, ma tista' tintilet l-ebda konklużjoni soda dwar l-influwenza tal-funzjoni renali jew epatika, għad li d-dejta eżistenti ma tqajjimx thassib.

Ġie osservat li l-informazzjoni fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott dwar l-interazzjonijiet, l-effetti fuq il-kapaċità li wiehed isuq jew ihaddem magni u l-effett tal-ikel fuq il-parametri farmakokinetiċi ma kinitx qiegħda tirrifletti l-aħħar dejta disponibbli. Ġie osservat ukoll li mhux il-prodotti kollha semmew l-effetti avversi ta' konfużjoni u iperidroži fl-informazzjoni dwar il-prodott u li din għandha tkun armonizzata.

Huwa magħruf sew li l-profil ta' sigurtà ta' prodott jista' jvarja skont il-formulazzjoni. Madankollu, minhabba li l-ipersensittività hija karatteristika tas-sustanza attiva u mhux tal-formulazzjoni, it-thassib identifikat fil-formulazzjonijiet orali huma rilevanti wkoll għall-formulazzjoni parenterali. Il-kumpanija li għandha dawn l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq intalbet tipprezenta kull dejta eżistenti b'appoġġ għar-rakkomandazzjonijiet tiegħu dwar is-sigurtà u d-dożaġġ, iżda ma ġiet ipprezentata l-ebda dejta rilevanti għall-evalwazzjoni peress li sid l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq innifsu kkonkluda li d-dejta mhijiex biżżejjed sabiex wiehed jikkonkludi li l-benefiċċji huma akbar mir-riskji u ppropona sabiex jiġu rrevokati l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-formulazzjonijiet parenterali.

### **Konklużjoni globali**

Is-CHMP ikkunsidra d-dejta kollha disponibbli dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' tolperisone.

Għalkemm ma ġie rrapportat l-ebda każ ta' ipersensittività, madwar 10% tal-każijiet kollha rrapportati b'tolperisone tqiesu li huma ta' periklu għall-ħajja. Ir-reazzjonijiet ta' ipersensittività jammontaw għal aktar minn nofs ir-rapporti spontanji fil-bażi ta' dejta tal-originaturi, segwiti minn effetti ħżiena (AEs) mid-Disturbi gastro-intestinali tal-SOCs (Sistema tal-Klassifika tal-Organi), Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet fi mnejn jingħata u Disturbi fis-sistema nervuża. L-analiżi tar-rapporti spontanji tindika li r-reazzjonijiet ta' ipersensittività huma aktar spissi fin-nisa, fil-pazjenti li qabel kellhom jew li bħalissa għandhom allergiji jew dawk li fl-istess hin ikunu qegħdin jużaw NSAIDs jew analġeżiċi oħrajn. Ġiet evalwata l-possibbiltà ta' relazzjoni kawżali b'tolperisone f'mill-inqas 90% tar-reazzjonijiet kollha ta' ipersensittività.

Hemm diskrepanza bejn ix-xejriet ta' rapporti spontanji u r-rapporti mill-istudji. Filwaqt li għe osservat għadd żgħir biss ta' rapporti ta' reazzjonijiet ta' ipersensittività fl-istudji sottomessi, dawn jirrapprezentaw aktar minn nofs ir-rapporti kollha spontanji. L-ipersensittività tista' tkun avveniment sinifikanti u għew irrapportati każijiet ta' reazzjonijiet anafilattiċi/xokk anafilattiku. L-informazzjoni dwar il-prodott approvata bħalissa ma tidherx li tirrifletti r-riskju jew li tikkomunikah b'mod adegwat lill-pazjenti sabiex tippermetti l-identifikazzjoni bikrija ta' sinjali ta' ipersensittività. Huwa osservat ukoll li r-rati ta' rapporti fil-Ġermanja jidhru li huma notevolment oghla minn dawk ikkalkolati permezz tal-baži ta' dejta tal-MAH.

Minhabba n-nuqqas ta' dejta adegwata, ma tista' tinstilet l-ebda konklużjoni soda dwar l-influwenza tal-funzjoni renali jew epatika, għad li d-dejta eżistenti ma tqajjimx thassib.

Il-mekkanizmu tal-ipersensittività marbuta ma' tolperisone mhuwiex magħruf. L-ipoteżijiet jinkludu xebh strutturali mal-anestetiku lokali lidocaine, u għalhekk hemm bżonn ir-riskju ta' reazzjonijiet ma' prodotti oħrajn jiġi deskritt b'mod konsistenti fl-informazzjoni dwar il-prodott. L-informazzjoni dwar il-prodott għandha tkun aġġornata wkoll sabiex il-prodotti kollha jkun fihom informazzjoni konsistenti u aġġornata dwar l-interazzjonijiet, l-effetti fuq il-kapaċità biex wiehed isuq jew iħaddem magni, l-effett tal-ikel fuq il-bijodisponibbiltà, l-influwenza tal-funzjoni renali jew epatika u r-reazzjonijiet avversi.

Min-naħa tal-effikaċja, is-sett ta' dejta eżistenti jindika effett żgħir ta' tolperisone fit-trattament tal-ispastiċità kkawżata minn disturbi newroloġiċi, iżda huwa importanti li wiehed jinnota li l-evidenza hija bbażata l-aktar fuq ir-riżultati tal-istudju Stamenova - li kien jinkludi biss pazjenti bi spastiċità ta' wara l-puplesija.

Jeżistu wkoll studji rilevanti fl-indikazzjoni lokomotorja, li l-parti l-kbira tagħhom naqsu milli juru l-effikaċja tal-prodott. L-uniku studju f'din l-indikazzjoni b'eżitu pożittiv fih nuqqasijiet metodoloġiċi sinifikanti li jipprekludu kwalunkwe konklużjoni dwar l-effikaċja tal-prodott.

Għall-indikazzjonijiet li jifdal (ir-rijabilitazzjoni wara l-kirurgija ortopedika u ta' trawma, it-trattament ta' mard vaskolari obliterattivi kif ukoll ta' sindromi minhabba innervazzjoni vaskolari indebolita, u l-marda ta' Little u enċefalopatiji oħrajn akkumpanjati minn distonja) hemm evidenza tassew limitata dwar l-effikaċja, ibbażata l-aktar fuq studji żgħar b'għamla inadegwata u li jinkludu popolazzjoni eteroġenea. Għaldaqstant, huwa meqjus li f'dawn l-indikazzjonijiet l-effikaċja ma ntwerietx. F'dan ir-rigward, is-CHMP ha nota tal-fatt li sid l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti li għalihom huma approvati dawn l-indikazzjonijiet kkonkluda li l-evidenza tal-effikaċja mhijiex biżżejjed sabiex tibbilanċja r-riskji assoċjati mal-prodott u ppropona sabiex jiħassru l-indikazzjonijiet.

Fuq il-baži tad-dejta kollha disponibbli dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' tolperisone, is-CHMP ikkunsidra li r-riskju ta' ipersensittività huwa aktar sinifikanti minn dak li kien identifikat qabel, u li konsegwentement, il-benefiċċji kliniċi murija jisbqu biss ir-riskji fl-indikazzjoni ristretta *trattament sintomatiku ta' spastiċità wara l-puplesija fl-adulti*.

Huwa magħruf sew li l-profil ta' sigurtà ta' prodott jista' jvarja skont il-formulazzjoni. Madankollu, minhabba li l-ipersensittività hija karatteristika tas-sustanza attiva u mhux tal-formulazzjoni, it-thassib identifikat fil-formulazzjonijiet orali huwa rilevanti wkoll għall-formulazzjoni parenterali. Il-kumpanija li għandha dawn l-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq intalbet tipprezenta kull dejta eżistenti li tappoġġja r-rakkomandazzjonijiet tiegħu dwar is-sigurtà u d-dożaġġ, iżda ma għet ipprezentata l-ebda dejta rilevanti għall-evalwazzjoni minhabba li sid l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq innifsu kkonkluda li d-dejta mhijiex biżżejjed sabiex wiehed jikkonkludi li l-benefiċċji huma akbar mir-riskji u ppropona sabiex jiġu rrevokati l-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq għall-formulazzjonijiet parenterali.

Is-CHMP approva komunikazzjoni, jiġifieri 'Komunikazzjoni Diretta lill-Professjonisti tas-Saħħa (DHPC)' sabiex jiġi kkomunikat l-eżitu ta' din ir-reviżjoni.

## **Bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji**

Il-Kumitat ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji tal-formulazzjonijiet orali li fihom tolperisone huwa pożittiv biss f'kundizzjonijiet normali ta' użu fit-trattament sintomatiku ta' spastiċità ta' wara l-puplesija fl-adulti, soġġett għall-bidliet miftiehma fl-informazzjoni tal-prodott.

Il-Kumitat ikkonkluda wkoll li l-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji tal-formulazzjonijiet parenterali li fihom tolperisone mhuwiex pożittiv, u jirrakkomanda r-revoka tal-awtorizzazzjonijiet korrispondenti għat-tqeghid fis-suq.

## **Proċedura ta' eżami mill-ġdid**

**Wara l-adozzjoni tal-opinjoni tas-CHMP u r-rakkomandazzjonijiet matul il-laqgħa tas-CHMP ta' Ġunju 2012**, Gedeon Richter PLC u PP Nature Balance Lizenz GmbH talbu eżami mill-ġdid, peress li **kkunsidraw li kien hemm dejta adegwata biex tappoġġa l-effikaċja ta'** tolperisone fl-indikazzjoni għat-*"trattament ta' ipertoniċità muskolari u ta' spażmi muskolari assoċjati ma' mard lokomotorju"*. Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ma qablux ukoll mal-evalwazzjoni tas-CHMP tal-profil tas-sigurtà ta' tolperisone. Gedeon Richter PLC ippropona li l-indikazzjoni tiġi ristretta għal *"Trattament fuq żmien qasir ta' spażmi muskolari fuq pazjenti adulti b'ugħiħ akut mhux speċifiku fil-parti t'isfel tad-dahar"*, b'tul massimu ta' kura ta' 7 ijiem.

Is-CHMP għalhekk wettaq evalwazzjoni ġdida tad-dejta disponibbli dwar l-effikaċja fl-indikazzjoni kkonċernata. B'mod partikolari, is-CHMP reġa' vvaluta 4 analiżi miġbura (Alken-2005, Farkas-2011, Varga-2011a u Varga-2011b) ta' provi kliniċi każwali (Pratzel 1995, Struck 2002 u Struck 2004) u talab lill-Grupp ta' Hidma tal-Bijostatistika (BSWP) biex jagħti l-fehma tiegħu dwar id-dejta mill-analiżi miġbura. Wara li nnota l-evalwazzjoni tal-BSWP, is-CHMP ikkonkluda li kien hemm tħassib serju dwar l-adeqwatezza tal-metodoloġija statistika użata għall-analiżi miġbura, prinċipalment minhabba li kienet ibbażata fuq mudelli b'effetti fissi fil-preżenza ta' eterogeneità evidenti iżda b'mod partikolari minhabba li r-raġunijiet ewlenin għar-rifjut tal-evidenza huma relatati man-nuqqas ta' konformità mal-kriterji ewlenin dettaljati fid-dokument *Punti li Jridu Jiġu Kkunsidrati mis-CHMP (CPMP/EWP/2330/99)*. Bħala riżultat, is-CHMP ikkunsidra li l-ebda waħda mill-analiżi miġbura pprovduta ma tista' titqies li tappoġġa t-turija tal-effikaċja ta' tolperisone fl-indikazzjoni għat-*"trattament ta' ipertoniċità muskolari u ta' spażmi muskolari assoċjati ma' mard lokomotorju"*, u lanqas fl-indikazzjoni ristretta proposta.

Is-CHMP ikkonsulta wkoll mal-Grupp Konsultattiv Xjentifiku dwar in-Newroloġija (SAG) tiegħu. Is-SAG iddikjara li ma kunsidrax li r-riżultati tal-4 analiżi miġbura kienu jappoġġjaw l-effikaċja ta' tolperisone. B'mod ġenerali, l-SAG ikkunsidra li l-analiżi ma kinitx saret kif suppost u li d-dejta pprovduta ma kinitx tippermetti evalwazzjoni ta' kif il-karatteristiċi differenti tal-popolazzjoni u tat-trattament kienu ġew ikkunsidrati għall-analiżi. Is-SAG kien ukoll tal-fehma li mhuwiex possibbli li tinkiseb xi konklużjoni dwar l-effikaċja ta' tolperisone, u lanqas ma kien possibbli li jiġu identifikati xi sottogruppi speċifiċi ta' pazjenti li jistgħu jibbenefikaw minn trattament b'tolperisone meta mqabbla ma' trattamenti oħra.

Is-CHMP ikkunsidra wkoll meta-analiżi li kienet saret reċentement ipprezentata matul l-ispejgazzjoni orali ta' Ottubru 2012 iżda qajjem tħassib fir-rigward tal-metodoloġija tal-analiżi u l-kwalità tal-istudji individwali inklużi, u għalhekk ikkonkluda li din il-meta-analiżi ma kienet tipprovdi l-ebda appoġġ addizzjonali għall-effikaċja ta' tolperisone. Is-CHMP innota wkoll il-proposta tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq biex iwettaq studju kliniku biex jiġbor evidenza addizzjonali tal-effikaċja ta' tolperisone fl-indikazzjoni ristretta proposta ta' uġiħ fil-parti t'isfel tad-dahar, bħala impenn wara r-riferiment, kif ukoll is-sinopsi relatat dwar l-abbozz tal-istudju. Madankollu, il-Kumitat ikkunsidra li l-istudju propost ma kienx adegwat biex jipprovdi evidenza konklużiva dwar l-effikaċja

potenzjali ta' tolperisone fl-indikazzjoni proposta, b'mod partikolari minhabba t-tul qasir tat-trattament propost.

Fir-rigward tas-sigurtà ta' tolperisone, is-CHMP irreveđa d-dejta disponibbli ta' sigurtà u sostna l-konklużjonijiet preċedenti tiegħu li hemm riskju ta' reazzjonijiet ta' ipersensittività assoċjati ma' tolperisone, b'dejta turi li 10% tal-każijiet kollha ta' ipersensittività rrapportati kienu meqjusin bħala ta' periklu għall-hajja. Relazzjoni kawżali ma' tolperisone kienet evalwata bħala tal-inqas possibbli f'90% tar-reazzjonijiet kollha ta' ipersensittività.

Abbażi tat-totalità tad-dejta disponibbli dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' tolperisone u wara li nnota l-fehmiet tal-BSWP u tas-SAG, is-CHMP ikkonferma l-konklużjoni inizjali tiegħu li r-riskju ta' ipersensittività huwa aktar sinifikanti milli kien preċedement identifikat fil-hin tal-awtorizzazzjoni inizjali għat-tqegħid fis-suq, u li bħala konsegwenza, il-benefiċċji ta' tolperisone huma meghluba mir-riskji fl-indikazzjoni għat-*"trattament ta' ipertoniċità muskolari u ta' spażmi muskolari assoċjati ma' mard lokomotorju"* kif ukoll fl-indikazzjoni ristretta proposta *"trattament fuq perjodu ta' żmien qasir ta' spażmi muskolari fuq pazjenti adulti b'ugħiħ akut mhux speċifiku fil-parti t'isfel tad-dahar"*.

Il-Kumitat għalhekk ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' formulazzjonijiet orali li fihom tolperisone huwa pożittiv taht kundizzjonijiet normali ta' użu biss fil-kura sintomatika ta' spastiċità ta' wara l-puplesija fuq adulti, soġġett għall-bidliet miftiehma fl-informazzjoni dwar il-prodott.

### **Raġunijiet għall-varjazzjoni /ir-revoka tat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq**

#### **Billi**

- Il-Kumitat ikkunsidra li r-riskju ta' reazzjonijiet ta' ipersensittività huwa aktar sinifikanti minn dak li kien identifikat qabel.
- Il-Kumitat huwa tal-opinjoni li l-evidenza għall-effikaċja klinikament sinifikanti ta' tolperisone fl-indikazzjonijiet approvati bhalissa hija tassew limitata, u għalhekk il-benefiċċju potenzjali għall-pazjenti f'dawn l-indikazzjonijiet huwa meghlub mir-riskju identifikat.
- Il-Kumitat huwa wkoll tal-opinjoni li hemm evidenza ta' effikaċja klinikament sinifikanti ta' tolperisone fit-trattament sintomatiku ta' spastiċità ta' wara l-puplesija fl-adulti.
- Għaldaqstant, il-Kumitat ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji ta' formulazzjonijiet orali li fihom tolperisone taht il-kundizzjonijiet normali tal-użu:
  - Huwa pożittiv għat-trattament sintomatiku ta' spastiċità wara l-puplesija fl-adulti.
  - Mhuwiex pożittiv għat-trattament ta' ipertoniċità muskolari u spażmi muskolari assoċjati ma' mard lokomotorju.
  - Mhuwiex pożittiv għar-riabilitazzjoni wara kirurgija ortopedika u ta' trawma.
  - Mhuwiex pożittiv għat-trattament ta' mard vaskolari oblitterattivi kif ukoll sindromi minhabba innervazzjoni vaskolari indebolita.
  - Mhuwiex pożittiv għall-marda ta' Little u enċefalopatiji oħrajn akkumpanjati minn distonja.
- Il-Kumitat ikkonkluda wkoll li, fin-nuqqas ta' dejta rilevanti li tappoġġja l-effikaċja fir-rakkomandazzjonijiet approvati tad-dożaġġ, il-benefiċċju potenzjali ta' formulazzjonijiet parenterali li fihom tolperisone huwa meghlub mir-riskju identifikat ta' ipersensittività.

Konsegwentement, il-Kumitat ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji ta' formulazzjonijiet orali li fihom tolperisone huwa pożittiv biss f'kundizzjonijiet normali ta' użu fit-trattament



sintomatiku ta' spasticità ta' wara l-puplesija fl-adulti, wara li jsiru l-bidliet miftiehma fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Il-Kumitat ikkonkluda wkoll li l-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji ta' formulazzjonijiet parenterali li fihom tolperisone mhuwiex pożittiv, u jirrakkomanda r-revoka tal-awtorizzazzjonijiet korrispondenti għat-tqeghid fis-suq.

Ghaldaqstant, skont l-Artikolu 32(4)(d) tad-Direttiva 2001/83/KE, is-CHMP irrakkomanda:

- Il-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għall-formulazzjonijiet orali ta' prodotti mediċinali msemija fl-Anness I, li għalihom is-sezzjonijiet rilevanti tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III għall-opinjoni.
- Ir-revoka tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għall-formulazzjonijiet parenterali ta' prodotti mediċinali msemija fl-anness I.

Il-kundizzjonijiet li jaffettwaw l-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq huma stabbiliti fl-Anness IV.

Il-pożizzjonijiet diverġenti huma mehmuża ma' din l-opinjoni.