

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIAS DE
ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Bulgária	Gedeon Richter Plc., Gyomroi ut 19/21, H- 1103 Budapest, Hungary	Mydocalm	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Chipre	M K STAVRINOS LTD, P.O.BOX 21074, 1501 LEFKOSIA, CYPRUS	MYDOFLEX TABLET 150 mg	150 mg	Comprimido	Via oral
República Checa	Gedeon Richter Plc., Budapest' Gyömrői út 19-21 1103 Budapest aHungary	MYDOCALM 150 mg	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Aliud Pharma GmbH Gottlieb-Daimler-Str. 19 D-89150 Laichingen Germany	Tolperisonhydrochlorid AL 150 mg Filmdabletten	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Aliud Pharma GmbH Gottlieb-Daimler-Str. 19 89150 Laichingen Germany	Tolperisonhydrochlorid AL 50 mg Filmdabletten	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	HEXAL AGIndustriestr. 25D- 83607 Holzkirchen Germany	Tolperison HEXAL 50 mg	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Mylan dura GmbH Wittichstr. 6 64295 Darmstadt Germany	Tolperison-HCL dura 150 mg Filmdabletten	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Alemanha	Mylan dura GmbH Wittichstr. 6 64295 Darmstadt Germany	Tolperison-HCL dura 50 mg Filmdabletten	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Orion Corporation Orionintie 1 02200 ESPOO Finland	Viveo	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	PP Nature Balance Lizenz GmbH Habichthorst 34-36 22459 Hamburg Germany	Mydocalm	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	SANOCHEMIA Pharmazeutika AG Boltzmanngasse 9a-11 1090 Wien Austria	Tolpomusc 150 mg Filmdabletten	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	SANOCHEMIA Pharmazeutika AG Boltzmanngasse 9a-11 1090 Wien Austria	Tolposan 150 mg Filmdabletten	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Stadapharm GmbH Stadastr. 2.18 61118 Bad-Vilbel Germany	Tolperison-HCL STADA 150 mg Filmdabletten	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Stadapharm GmbH Stadastr. 2.18 61118 Bad-Vilbel Germany	Tolperison-HCL STADA 50 mg Filmdabletten	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Hungria	Meditop Gyógyszeripari Kft. Ady E. u. 1. 2097, Pilisborosjenő Hungary	MIDERIZONE 50 mg filmdoboz	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Meditop Gyógyszeripari Kft. Ady E. u. 1. 2097, Pilisborosjenő Hungary	MIDERIZONE 150 mg filmdoboz	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Meditop Gyógyszeripari Kft. Ady E. u. 1. 2097, Pilisborosjenő Hungary	Flexirizon 50 mg filmdoboz	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Meditop Gyógyszeripari Kft. Ady E. u. 1. 2097, Pilisborosjenő Hungary	Flexirizon 150 mg filmdoboz	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Meditop Gyógyszeripari Kft. Ady E. u. 1. 2097, Pilisborosjenő Hungary	Meditolp 50 mg filmdoboz	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Meditop Gyógyszeripari Kft. Ady E. u. 1. 2097, Pilisborosjenő Hungary	Meditolp 150 mg filmdoboz	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Meditop Gyógyszeripari Kft. Ady E. u. 1. 2097, Pilisborosjenő Hungary	Merisone 50 mg filmdoboz	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Hungria	Meditop Gyógyszeripari Kft. Ady E. u. 1. 2097, Pilisborosjenő Hungary	Merisone 150 mg filmtabletta	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Meditop Gyógyszeripari Kft. Ady E. u. 1. 2097, Pilisborosjenő Hungary	Myopax 50 mg filmtabletta	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Meditop Gyógyszeripari Kft. Ady E. u. 1. 2097, Pilisborosjenő Hungary	Myopax 150 mg filmtabletta	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Meditop Gyógyszeripari Kft. Ady E. u. 1. 2097, Pilisborosjenő Hungary	Myoperizone 50 mg filmtabletta	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Meditop Gyógyszeripari Kft. Ady E. u. 1. 2097, Pilisborosjenő Hungary	Myoperizone 150 mg filmtabletta	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Meditop Gyógyszeripari Kft. Ady E. u. 1. 2097, Pilisborosjenő Hungary	Myoson 50 mg filmtabletta	50mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Meditop Gyógyszeripari Kft. Ady E. u. 1. 2097, Pilisborosjenő Hungary	Myoson 150 mg filmtabletta	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Hungria	Meditop Gyógyszeripari Kft. Ady E. u. 1. 2097, Pilisborosjenő Hungary	Tolperisone Meditop 150 mg filmtabletta	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Richter Gedeon nyrt. Gyömrői út 19-21. 1103, Budapest Hungary	MYDETON 50 mg filmtabletta	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Richter Gedeon nyrt. Gyömrői út 19-21. 1103, Budapest Hungary	MYDETON 150 mg filmtabletta	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Richter Gedeon nyrt. Gyömrői út 19-21. 1103, Budapest Hungary	MYDETON injekció	100 mg + 2,5 mg / ml	Solução injectável	Via intravenosa, Via intramuscular
Letónia	Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19 – 21, 1103 Budapest, Hungary	Mydocalm 50 mg apvalkotās tabletes	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Letónia	Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19 – 21, 1103 Budapest, Hungary	Mydocalm 150 mg apvalkotās tabletes	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Letónia	Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19 – 21, 1103 Budapest, Hungary	Mydocalm 100 mg/ml + 2,5 mg/ml šķīdums injekcijām	100 mg/ml + 2,5 mg/ml	Solução injectável	Via intravenosa, Via intramuscular

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Lituânia	Gedeon Richter Plc., Gyomroi ut 19-21, Budapest, H- 1103 Hungary	MYDOCALM	150mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Lituânia	Gedeon Richter Plc., Gyomroi ut 19-21, Budapest, H- 1103 Hungary	MYDOCALM	50mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Lituânia	Gedeon Richter Plc., Gyomroi ut 19-21, Budapest, H- 1103 Hungary	MYDOCALM	100mg/ 2,5 mg/ml	Solução injectável	Via intravenosa, Via intramuscular
Polónia	Gedeon Richter Plc. Gyomroi ut 19-21 Budapest, H-1103 Hungary	Mydocalm	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Gedeon Richter Plc. Gyomroi 19-21 1103 Budapest, H-1103 Hungary	Mydocalm	(100 mg + 2,5 mg)/ml	Solução injectável	Via intravenosa, Via intramuscular
Polónia	Gedeon Richter Plc. Gyomroi ut 19-21 1103 Budapest, H-1103 Hungary	Mydocalm forte	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	ICN Polfa Rzeszów S.A. Rzeszów, Przemysłowa 2 35-959 Poland	Tolperis VP	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Roménia	GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A. Str. Cuza-Vodă nr. 99-105, Târgu Mureș, România	MYDOCALM	100mg/ml	Solução injectável	Via intravenosa, Via intramuscular
Roménia	GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A. Str. Cuza-Vodă nr. 99-105, Târgu Mureș, România	MYDOCALM 50 mg	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Roménia	GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A. Str. Cuza-Vodă nr. 99-105, Târgu Mureș, România	MYDOCALM 150 mg	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Roménia	S.C. TERAPIA S.A. Str. Fabricii nr. 124, Cluj Napoca, România	TOLPERISON 50 mg	50 mg	Comprimido revestido	Via oral
República Eslovaca	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21. H-1103 Budapest Hungary	MYDOCALM 150 mg	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
República Eslovaca	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21. H-1103 Budapest Hungary	MYDOCALM	100 mg/1 ml	Solução injectável	Via intravenosa, Via intramuscular

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para

Alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado (*formulações orais*)

e

Revogação das Autorizações de Introdução no Mercado (*formulações parentéricas*)

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo tolperisona (ver Anexo I)

A tolperisona é um relaxante muscular de ação central que foi sintetizado pela primeira vez em 1956, sendo utilizado na prática clínica desde a década de 60. O mecanismo de ação preciso não é totalmente conhecido. Possui uma elevada afinidade pelo tecido nervoso, alcançando as concentrações mais altas no tronco cerebral, medula espinal e tecido nervoso periférico. A estrutura química da tolperisona é semelhante à da lidocaína e, tal como a lidocaína, a tolperisona possui efeitos de estabilização da membrana. A tolperisona reduz o influxo de sódio através da membrana nervosa isolada de forma dependente da dose. Assim, a amplitude e a frequência dos potenciais de ação apresentam-se reduzidos. Além disso, foram demonstrados efeitos inibitórios nos canais do Ca^{2+} dependentes da voltagem, o que sugere que a tolperisona poderá também reduzir a libertação do transmissor, além do seu efeito de estabilização da membrana. A tolperisona exerce a sua ação a 3 níveis:

- Nível periférico – estabiliza a membrana dos neurónios e, consequentemente, suprime a amplitude e a frequência dos potenciais de ação. É capaz de inibir a condição de impulso periférico patológico induzida por dor, que poderia dar início a diversos reflexos motores ou vegetativos que causariam um tónus muscular aumentado.
- Nível espinal central – a tolperisona reduz a atividade aumentada do reflexo mono e polissináptico de forma dependente da dose para o nível fisiológico. Este efeito está devidamente demonstrado em diversos modelos animais.
- Nível reticular central – um desequilíbrio entre o controlo facilitatório e inibitório supra-espinal pode conduzir também a uma atividade reflexa reforçada e a um tónus muscular aumentado. A tolperisona reduz a facilitação reticulo-espinal no tronco cerebral, e demonstrou-se que é eficaz no alívio da rigidez gama experimental de origem reticular.

Atualmente, os medicamentos contendo tolperisona estão aprovados nos seguintes países da UE: Alemanha, Bulgária, Chipre, Eslováquia, Hungria, Letónia, Lituânia, Polónia, República Checa e Roménia.

As indicações seguintes foram aprovadas em pelo menos um Estado-Membro (a redação específica da indicação pode variar de medicamento para medicamento):

- Tratamento agudo ou crónico de tónus muscular esquelético patologicamente elevado nos distúrbios neurológicos orgânicos
- Tratamento da hipertonicidade muscular e espasmos musculares associados a doenças locomotoras (por exemplo, espondilose, espondilartrose, síndromes cervicais e lombares e artrose das grandes articulações)
- Reabilitação após cirurgia ortopédica e a traumatismo
- Tratamento de doenças vasculares obliterativas, bem como de síndromes causadas por uma inervação vascular deficiente (por exemplo, acrocianose, disbasia angioneurótica intermitente)
- Doença de Little (diplegia espástica infantil) e outras encefalopatias associadas a distonia

Em 15 de julho de 2011, a Alemanha desencadeou um processo de arbitragem previsto no artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE. A Alemanha considerou que as inúmeras notificações de reações de hipersensibilidade recebidas na fase pós-autorização são indicadoras de uma preocupação de segurança que não é equilibrada pelas limitadas evidências de eficácia. Por conseguinte, foi solicitado ao CHMP a emissão de um parecer sobre se as Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos contendo tolperisona e nomes associados deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas.

Eficácia clínica

Tratamento de tônus muscular esquelético patologicamente elevado nos distúrbios neurológicos orgânicos

Esta indicação é essencialmente suportada pelo estudo da autoria de Stamenova (2005), o qual tem uma qualidade aceitável. Neste estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo e multicêntrico, a eficácia da tolperisona foi demonstrada no tratamento sintomático de doentes com espasticidade pós AVC.

A escala de Ashworth utilizada neste estudo é um instrumento validado, geralmente aceite para a avaliação clínica do grau de espasticidade. A melhoria média na pontuação de Ashworth detetada no estudo de Stamenova foi de 32% na população ITT (intenção de tratar) global e de 42% no subgrupo de doentes a receber 300-450 mg/dia. Van Denburg et al. (2008) constataram que a ocorrência de uma alteração de 33% na escala de Ashworth está correlacionada com uma alteração de 1 ponto na pontuação da avaliação global do médico nos doentes com espasticidade pós AVC, o que indica relevância clínica. A melhoria na escala de Ashworth esteve associada a uma diferença estatisticamente significativa na avaliação global da eficácia pelo investigador a favor da tolperisona. Outros parâmetros secundários funcionais (ou seja, o índice de Barthel modificado (que avalia a atividade do dia a dia), a capacidade para realizar atividades de rotina e a resistência à caminhada) favoreceram de forma consistente a tolperisona em detrimento do placebo. A distância de caminhada máxima média por 2 minutos na consulta final correspondeu aproximadamente a 70 metros no grupo da tolperisona e a 40 metros no grupo do placebo.

No estudo Stamenova, os doentes podiam ser titulados até 900 mg por dia. Assim, apenas um subgrupo (35%) de doentes tratados com a tolperisona foi tratado dentro do intervalo posológico atualmente aprovado no RCM (150-450 mg). Contudo, os resultados da eficácia do subgrupo tratado com uma dose diária de tolperisona até 450 mg/dia foram consistentes com os resultados relativos à totalidade da população ITT. Em conclusão, o estudo Stamenova pode ser visto como um estudo positivo, cujos resultados são indicadores de um efeito clinicamente relevante da tolperisona no tratamento de doentes com espasticidade pós AVC.

Pelo contrário, o estudo Avigen AV650-018 (2007) precocemente finalizado não conseguiu demonstrar qualquer efeito na população com esclerose múltipla. Os resultados da análise provisória indicaram que não conseguiu alcançar significância estatística em qualquer parâmetro de avaliação final de eficácia avaliado.

O estudo Feher (1985) utilizou a escala de Rivermead, a qual demonstrou uma elevada validade e fiabilidade na avaliação da função motora nos doentes com AVC. Apesar de os resultados serem difíceis de interpretar devido à inexistência de um grupo de controlo com placebo para verificar a integridade do ensaio, este estudo aleatorizado, em dupla ocultação e com controlo ativo fornece evidências de suporte da eficácia da tolperisona em termos de melhoria da mobilidade em doentes com espasticidade por distúrbios neurológicos.

No estudo Melka (1997), a redução do tônus muscular (conforme medida pela escala de Ashworth) esteve associada a uma melhoria consistente dos parâmetros funcionais indicadora de relevância clínica. Contudo, incluiu apenas doentes com espasticidade causada por neurolatirismo. O neurolatirismo afeta de forma predominante os jovens adultos do sexo masculino quando passam fome e, regra geral, não ocorre nos países europeus. Por conseguinte, é questionável a generalização dos resultados do estudo para a indicação existente. O estudo Melka só pode ser considerado como fornecendo evidências de suporte da eficácia no tratamento da espasticidade causada por doenças neurológicas.

Considerado globalmente, o conjunto de dados existente é indicador de um efeito modesto da tolperisona no tratamento da espasticidade causada por distúrbios neurológicos. É importante ter em

conta que as evidências de eficácia se baseiam essencialmente nos resultados do estudo Stamenova, o qual incluiu apenas doentes com espasticidade pós AVC.

Tratamento da hipertonicidade muscular e espasmos musculares associados a doenças locomotoras

No único estudo nesta indicação no qual foi demonstrada a superioridade da tolperisona relativamente ao placebo no resultado primário (Pratzel 1995), tal foi conseguido utilizando um novo parâmetro na fórmula do cálculo que não foi predeterminada, mas introduzida na análise de eficácia pós-hoc. A validação dos novos parâmetros tem de ser realizada de antemão caso se pretenda obter prova de eficácia a partir de um estudo. Além disso, a melhoria do limiar de dor por pressão (PPT) não esteve associada a uma melhoria correspondente a nível da mobilidade dos doentes. Por conseguinte, não é plausível que a redução de um PPT desencadeado se tivesse traduzido num efeito clinicamente relevante nos doentes com um espasmo muscular reflexo doloroso.

O estudo Struck 2002 não conseguiu demonstrar uma melhoria significativa do parâmetro de avaliação final primário e os dois parâmetros secundários relativamente aos quais foi possível ver uma melhoria estatisticamente significativa são subjetivos, não sendo considerados clinicamente significativos dado que não se apresentaram associados a melhorias proporcionais nos parâmetros clinicamente relevantes, tais como intensidade da dor, dor no movimento e motilidade. O estudo Struck 2004 também não conseguiu demonstrar uma melhoria significativa do parâmetro de avaliação final primário. Além disso, todos os doentes começaram por receber doses acima da dose aprovada. Por último, o estudo Hodinka 2001 também não conseguiu demonstrar uma diferença relevante a nível do parâmetro de avaliação final primário. A única diferença significativa transitória observada foi na Escala de incapacidade de Roland-Morris no dia 7, a qual desapareceu no dia 14.

Por conseguinte, é possível concluir que, dos quatro estudos principais nesta indicação, que foram disponibilizados após a concessão da Autorização de Introdução no Mercado inicial, um apresenta deficiências substanciais e os restantes três não conseguiram demonstrar qualquer efeito no resultado de eficácia.

Reabilitação após cirurgia ortopédica e a traumatismo

Os dados disponíveis nesta indicação provêm de dois estudos observacionais (1986 e 1989) com um total de 166 doentes, nos quais se procedeu à administração de 450 mg de tolperisona de forma diária ao longo de algumas semanas. Em ambos os estudos, a tolperisona foi administrada a uma população extremamente heterogénea no âmbito de um programa de reabilitação. Como tal, não é possível isolar o efeito da tolperisona do efeito de outras intervenções e, por conseguinte, estes dados não suportam as evidências de eficácia nesta indicação específica.

Tratamento de doenças vasculares obliterativas, bem como de síndromes causadas por uma inervação vascular deficiente

São muito limitadas as informações existentes sobre a eficácia da tolperisona nesta indicação. Não existem estudos em conformidade com as BPC, existe um ensaio com controlo ativo e alguns estudos observacionais. O estudo com controlo ativo foi um estudo sem ocultação, que utilizou a pentoxifilina como controlo e envolveu um total de 70 doentes.

Doença de Little e outras encefalopatias associadas a distonia

São muito limitadas as informações existentes sobre a eficácia da tolperisona nesta indicação. Os únicos estudos que existem são observacionais, foram realizados numa população heterogénea e contêm informações extremamente limitadas.

Formulação parentérica

Existem alguns estudos nos quais se utilizou uma formulação parentérica. Estes são, na maioria, observacionais, sendo extremamente limitada a documentação disponível. Os únicos estudos em dupla

ocultação e controlados por placebo identificados nos quais a tolperisona parentérica foi utilizada e que dispõem de padrões metodológicos aceitáveis foram efetuados em indicações nas quais a eficácia não foi demonstrada, em indicações que nunca foram aprovadas para o medicamento ou incluíram apenas um número muito reduzido de doentes na indicação de interesse. Não foram apresentados dados que suportem as recomendações posológicas.

Segurança clínica

Apesar de não ter sido notificado qualquer caso fatal de hipersensibilidade, cerca de 10% de todos os casos notificados com a tolperisona foram considerados potencialmente fatais. As reações de hipersensibilidade representam mais de metade das notificações espontâneas na base de dados dos originadores, seguidas por acontecimentos adversos (AA) pertencentes às classes de sistemas de órgãos (CSO) Doenças gastrointestinais, Perturbações gerais e alterações no local de administração e Doenças do sistema nervoso. A análise das notificações espontâneas sugere que as reações de hipersensibilidade são mais frequentes nas mulheres, doentes com doença alérgica anterior ou presente ou doentes que utilizam AINE ou outros analgésicos de forma concomitante. A relação causal com a tolperisona foi avaliada como sendo pelo menos possível em 90% de todas as reações de hipersensibilidade.

Existe uma discrepância entre os padrões de notificações espontâneas e as notificações dos estudos. Apesar de só se ter observado um número pequeno de notificações de reações de hipersensibilidade nos estudos apresentados, estas representam mais de metade de todas as notificações espontâneas. A hipersensibilidade pode ser um acontecimento significativo, tendo sido notificados casos de reações anafiláticas/choque anafilático. A Informação do Medicamento atualmente aprovada não parece refletir ou comunicar adequadamente o risco aos doentes por forma a permitir uma identificação precoce dos sinais de hipersensibilidade. Também se observou que as taxas de notificação na Alemanha aparentam ser significativamente mais elevadas do que as taxas calculadas através da base de dados do titular da AIM.

O mecanismo da hipersensibilidade relacionada com a tolperisona não é conhecido. As hipóteses incluem metabolitos da tolperisona enquanto formações de hapteno que ativam o sistema imunitário do doente através da modificação covalente das proteínas ou semelhança estrutural com o anestésico local lidocaína.

Devido à inexistência de dados adequados, não se podem tirar conclusões sólidas relativamente à influência da função renal ou hepática, apesar de os dados existentes não constituírem causa de preocupação.

Constatou-se que as informações incluídas nos Resumos das Características do Medicamento relativas às interações, efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas e efeito dos alimentos nos parâmetros farmacocinéticos não refletiam os mais recentes dados disponíveis. Constatou-se ainda que nem todos os medicamentos mencionaram os acontecimentos adversos confusão e hiperidrose na Informação do Medicamento, o que deveria ser harmonizado.

Sabe-se que o perfil de segurança de um medicamento pode variar dependendo da formulação. Contudo, como a hipersensibilidade é uma característica da substância ativa e não da formulação, as preocupações identificadas com as formulações orais são também relevantes para a formulação parentérica. Foi pedido à empresa detentora destas Autorizações de Introdução no Mercado que apresentasse os eventuais dados existentes em suporte das suas recomendações de segurança e de dosagem. Contudo, não foram apresentados dados relevantes para avaliação, na medida em que o titular da Autorização de Introdução no Mercado concluiu por si só que os dados eram insuficientes para concluir que os benefícios eram superiores aos riscos, tendo por isso proposto a revogação das Autorizações de Introdução no Mercado relativas às formulações parentéricas.

Conclusão geral

O CHMP teve em conta a totalidade dos dados disponíveis relacionados com a segurança e eficácia da tolperisona.

Apesar de não ter sido notificado qualquer caso fatal de hipersensibilidade, cerca de 10% de todos os casos notificados com a tolperisona foram considerados potencialmente fatais. As reações de hipersensibilidade representam mais de metade das notificações espontâneas na base de dados dos originadores, seguidas por acontecimentos adversos (AA) pertencentes às CSO Doenças gastrointestinais, Perturbações gerais e alterações no local de administração e Doenças do sistema nervoso. A análise das notificações espontâneas sugere que as reações de hipersensibilidade são mais frequentes nas mulheres, doentes com doença alérgica anterior ou presente ou doentes que utilizam AINE ou outros analgésicos de forma concomitante. A relação causal com a tolperisona foi avaliada como sendo pelo menos possível em 90% de todas as reações de hipersensibilidade.

Existe uma discrepância entre os padrões de notificações espontâneas e as notificações dos estudos. Apesar de só se ter observado um número pequeno de notificações de reações de hipersensibilidade nos estudos apresentados, estas representam mais de metade de todas as notificações espontâneas. A hipersensibilidade pode ser um acontecimento significativo, tendo sido notificados casos de reações anafiláticas/choque anafilático. A Informação do Medicamento atualmente aprovada não parece refletir ou comunicar adequadamente o risco aos doentes por forma a permitir uma identificação precoce dos sinais de hipersensibilidade. Também se observou que as taxas de notificação na Alemanha aparentam ser significativamente mais elevadas do que as taxas calculadas através da base de dados do titular da AIM.

Devido à inexistência de dados adequados, não se podem tirar conclusões sólidas relativamente à influência da função renal ou hepática, apesar de os dados existentes não constituírem causa de preocupação.

O mecanismo da hipersensibilidade relacionada com a tolperisona não é conhecido. As hipóteses incluem semelhança estrutural com o anestésico local lidocaína. Assim, o risco de reações cruzadas tem de ser consistentemente descrito na Informação do Medicamento. A Informação do Medicamento deve ser também atualizada de modo a que todos os medicamentos contenham informações consistentes e atualizadas relativas às interações, efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, efeito dos alimentos na biodisponibilidade, influência da função renal ou hepática e reações adversas.

Relativamente ao aspeto da eficácia, o conjunto de dados existente é indicador de um efeito modesto da tolperisona no tratamento da espasticidade causada por distúrbios neurológicos mas é importante ter em conta que as evidências se baseiam principalmente nos resultados do estudo Stamenova – que incluiu apenas doentes com espasticidade pós AVC.

Existem também estudos relevantes na indicação locomotora, sendo que a maioria não conseguiu demonstrar a eficácia do medicamento. O único estudo nesta indicação com um resultado positivo contém deficiências metodológicas significativas que impedem que se chegue a qualquer conclusão relativa à eficácia do medicamento.

No caso das restantes indicações (reabilitação após cirurgia ortopédica e a traumatismo, tratamento de doenças vasculares obliterativas, bem como de síndromes causadas por uma inervação vascular deficiente e doença de Little e outras encefalopatias associadas a distonia), as evidências de eficácia são extremamente limitadas e baseiam-se principalmente em estudos de pequena dimensão, com um desenho inadequado e incluindo uma população heterogénea. Por conseguinte, considerou-se que a eficácia nestas indicações não foi demonstrada. Neste ponto, o CHMP teve em conta o facto de o titular da Autorização de Introdução no Mercado dos medicamentos para os quais estas indicações foram aprovadas ter concluído que as evidências de eficácia são insuficientes para equilibrar os riscos associados ao medicamento, tendo proposto a eliminação das indicações.

Com base na totalidade dos dados disponibilizados relativos à segurança e eficácia da tolperisona, o CHMP considerou que o risco de hipersensibilidade é mais significativo do que previamente identificado e que, por conseguinte, os benefícios clínicos demonstrados são apenas superiores aos riscos na indicação restrita *tratamento sintomático da espasticidade pós AVC em adultos*.

Sabe-se que o perfil de segurança de um medicamento pode variar dependendo da formulação. Contudo, como a hipersensibilidade é uma característica da substância ativa e não da formulação, as preocupações identificadas com as formulações orais são também relevantes para a formulação parentérica. Foi pedido à empresa detentora destas Autorizações de Introdução no Mercado que apresentasse os eventuais dados existentes em suporte das suas recomendações de segurança e de dosagem. Contudo, não foram apresentados dados relevantes para avaliação, na medida em que o titular da Autorização de Introdução no Mercado concluiu por si só que os dados eram insuficientes para concluir que os benefícios eram superiores aos riscos, tendo por isso proposto a revogação das Autorizações de Introdução no Mercado relativas às formulações parentéricas.

O CHMP aprovou uma Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde (DHPC) que comunicasse o resultado da presente revisão.

Relação risco-benefício

O Comité concluiu que a relação risco-benefício das formulações orais contendo tolperisona é positiva nas condições normais de utilização apenas no tratamento sintomático da espasticidade pós AVC em adultos, sujeita às alterações acordadas relativamente à Informação do Medicamento.

O Comité concluiu também que a relação risco-benefício das formulações parentéricas contendo tolperisona não é positiva e recomenda a revogação das correspondentes Autorizações de Introdução no Mercado.

Procedimento de reexaminação

Na sequência da adoção do parecer e recomendações do CHMP no decorrer da reunião do CHMP de junho de 2012, foram recebidos pedidos de reexaminação da parte da Gedeon Richter PLC e da PP Nature Balance Lizenz GmbH, na medida em que estas empresas consideravam existir dados adequados que suportavam a eficácia de na indicação *“tratamento da hipertonidade muscular e espasmos musculares associados a doenças locomotoras”*. Os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado mostraram estar também em divergência com a avaliação que o CHMP fez do perfil de segurança da tolperisona. A Gedeon Richter PLC propôs restringir a indicação para *“Tratamento a curto prazo dos espasmos musculares em doentes adultos com dor lombar inferior aguda não específica”*, com uma duração máxima do tratamento de 7 dias.

Por conseguinte, o CHMP procedeu à realização de uma nova avaliação dos dados de eficácia disponíveis na indicação em causa. Mais especificamente, o CHMP reavaliou 4 análises agregadas (Alken-2005, Farkas-2011, Varga-2011a e Varga-2011b) de ensaios clínicos aleatorizados (Pratzel 1995, Struck 2002 e Struck 2004) e solicitou ao Grupo de Trabalho em Bioestatística (BSWP) que fornecesse o seu parecer sobre os dados das análises agregadas. Depois de registar a avaliação do BSWP, o CHMP concluiu existirem preocupações graves relativamente à adequação da metodologia estatística utilizada para as análises agregadas, essencialmente porque se baseavam em modelos de efeitos fixos na presença de heterogeneidade evidente mas, acima de tudo, porque os fundamentos principais da recusa da evidência estão relacionados com a falta de conformidade com os principais critérios descritos em pormenor no documento do CHMP, *Pontos a considerar* (CPMP/EWP/2330/99). Em resultado disto, o CHMP considerou que nenhuma das análises agregadas fornecidas podia ser considerada como sendo de suporte para demonstrar a eficácia da tolperisona tanto na indicação *“tratamento da hipertonidade muscular e espasmos musculares associados a doenças locomotoras”* como na indicação restrita proposta.

O CHMP também consultou o Grupo de Aconselhamento Científico (SAG) em Neurologia. O SAG declarou que não considerava que os resultados das 4 análises agregadas suportavam a eficácia da tolperisona. Globalmente, o SAG considerou que as análises não tinham apresentado um desempenho adequado e que os dados fornecidos não permitiam uma avaliação do modo como as diversas características da população e do tratamento tinham sido tomadas em linha de conta para as análises. O SAG considerou também não ser possível chegar a qualquer conclusão quanto à eficácia da tolperisona, tal como não fora possível identificar qualquer subgrupo específico de doentes que poderia beneficiar do tratamento com a tolperisona em comparação com outros tratamentos.

O CHMP teve igualmente em conta uma meta-análise recentemente realizada que foi apresentada durante a sessão de explicações orais de outubro de 2012 mas que gerou preocupações relacionadas com a metodologia da análise e a qualidade dos estudos individuais incluídos. Por conseguinte, concluiu que essa meta-análise não fornecia qualquer suporte adicional da eficácia da tolperisona. O CHMP teve também em conta que o titular da AIM se propôs a realizar um estudo clínico para recolher evidência adicional da eficácia da tolperisona na indicação proposta restrita de dor lombar inferior, sob a forma tanto de um compromisso pós-procedimento de consulta como da sinopse relacionada do estudo preliminar. Contudo, o Comité considerou que o estudo proposto é inadequado para fornecer evidência conclusiva relativamente à potencial eficácia da tolperisona na indicação proposta, sobretudo devido à duração curta do tratamento proposta.

Relativamente à segurança da tolperisona, o CHMP reviu os dados de segurança disponíveis e manteve as conclusões anteriores de que existe um risco de reações de hipersensibilidade associado à tolperisona, com dados que mostram que 10 % de todos os casos notificados de hipersensibilidade foram considerados potencialmente fatais. Uma relação causal com a tolperisona foi avaliada como sendo pelo menos possível em 90 % de todas as reações de hipersensibilidade.

Com base na totalidade dos dados disponíveis relativos à segurança e à eficácia da tolperisona e tendo registado os pareceres do BSWP e do SAG, o CHMP confirmou a sua conclusão inicial de que o risco de hipersensibilidade é mais significativo do que previamente identificado no momento da concessão da Autorização de Introdução no Mercado e que, por conseguinte, os benefícios da tolperisona são superiores aos riscos tanto na indicação *“tratamento da hipertonidade muscular e espasmos musculares associados a doenças locomotoras”* como na indicação restrita proposta *“tratamento a curto prazo dos espasmos musculares em doentes adultos com dor lombar inferior aguda não específica”*.

Por conseguinte, o Comité concluiu que a relação risco-benefício das formulações orais contendo tolperisona é positiva nas condições normais de utilização apenas no tratamento sintomático da espasticidade pós AVC em adultos, sujeita às alterações acordadas relativamente à Informação do Medicamento.

Fundamentos para a alteração/revogação dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Considerando que

- O Comité teve em conta que o risco de reações de hipersensibilidade é mais significativo do que previamente identificado.
- O Comité considera que as evidências de eficácia clinicamente significativa da tolperisona nas indicações atualmente aprovadas são extremamente limitadas e, por conseguinte, o potencial benefício para os doentes nestas indicações é inferior ao risco identificado.

- O Comité considera também que existem evidências da eficácia clinicamente significativa da tolperisona no tratamento sintomático da espasticidade pós AVC em adultos.
- Por conseguinte, o Comité considerou que a relação risco-benefício das formulações orais contendo tolperisona nas condições normais de utilização:
 - o É positiva no caso do tratamento sintomático da espasticidade pós AVC em adultos.
 - o Não é positiva no caso do tratamento da hipertonidade muscular e espasmos musculares associados a doença locomotora.
 - o Não é positiva no caso da reabilitação após cirurgia ortopédica e a traumatismo.
 - o Não é positiva no caso do tratamento de doenças vasculares obliterativas, bem como de síndromes causadas por uma inervação vascular deficiente.
 - o Não é positiva no caso da doença de Little e outras encefalopatias associadas a distonia.
- O Comité concluiu também que, na ausência de dados relevantes que suportem a eficácia nas recomendações posológicas aprovadas, o potencial benefício das formulações parentéricas contendo tolperisona é inferior ao risco de hipersensibilidade identificado.

Por conseguinte, o Comité concluiu que a relação risco-benefício das formulações orais contendo tolperisona é positiva nas condições normais de utilização apenas no tratamento sintomático da espasticidade pós AVC em adultos, tendo em conta as alterações acordadas relativamente à Informação do Medicamento.

O Comité concluiu também que a relação risco-benefício das formulações parentéricas contendo tolperisona não é positiva e recomenda a revogação das correspondentes Autorizações de Introdução no Mercado.

Por conseguinte, em conformidade com o n.º 4 do artigo 32.º da Diretiva 2001/83/CE, o CHMP recomendou:

- A alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado para as formulações orais dos medicamentos referidos no Anexo I, para a qual as secções relevantes dos Resumos das Características do Medicamento e Folhetos Informativos se encontram estabelecidas no Anexo III do parecer.
- A revogação da Autorização de Introdução no Mercado para as formulações parentéricas dos medicamentos referidos no Anexo I.

As condições que afetam as Autorizações de Introdução no Mercado são apresentadas no Anexo IV.

As posições divergentes foram anexadas ao presente parecer.

ANEXO III

SECÇÕES RELEVANTES DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E FOLHETO INFORMATIVO

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO (FORMULAÇÕES ORAIS CONTENDO TOLPERISONA)

4.1 Indicações terapêuticas

[as indicações atualmente aprovadas devem ser eliminadas e substituídas pelo seguinte]

- Tratamento sintomático de espasticidade após acidente vascular cerebral em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

[o texto abaixo deve ser inserido]

...

População pediátrica

A segurança e eficácia da tolperisona em crianças não foram estabelecidas.

Doentes com compromisso renal

A experiência em doentes com compromisso renal é limitada e foi observada uma frequência superior de efeitos adversos neste grupo de doentes. Assim, em doentes com compromisso renal moderado é recomendada a titulação individual com monitorização intensa da condição do doente e da função renal. O uso da tolperisona não é recomendado em doentes com compromisso renal grave.

Doentes com afeção hepática

A experiência em doentes com afeção hepática é limitada e foi observada uma frequência superior de efeitos adversos neste grupo de doentes. Assim, em doentes com afeção hepática moderada é recomendada a titulação individual com monitorização intensa da condição do doente e da função hepática. O uso da tolperisona não é recomendado em doentes com afeção hepática grave.

Modo de administração

O medicamento deve ser tomado após as refeições com um copo de água.

A ingestão insuficiente de alimentos pode diminuir a biodisponibilidade da tolperisona.

4.3 Contraindicações

[o texto abaixo deve ser inserido]

Hipersensibilidade à substância ativa tolperisona ou à eperisona que é quimicamente semelhante ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

...

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

[o texto abaixo deve ser inserido]

Reações de hipersensibilidade

Durante a experiência pós-comercialização com a tolperisona, as reações adversas mais frequentemente notificadas foram reações de hipersensibilidade. As reacções de hipersensibilidade variaram de reações cutâneas ligeiras a reacções sistémicas graves, incluindo choque anafilático. Os sintomas podem incluir eritema, erupções cutâneas, urticária, prurido, angioedema, taquicardia, hipotensão ou dispneia.

Mulheres, doentes com hipersensibilidade a outros medicamentos ou com antecedentes de alergias podem correr um risco maior.

No caso de hipersensibilidade conhecida à lidocaína, é necessária uma atenção redobrada durante a administração da tolperisona devido a possíveis reações cruzadas.

Os doentes devem ser aconselhados a permanecerem vigilantes em relação a quaisquer sintomas compatíveis com a hipersensibilidade, e a pararem a tolperisona e procurar aconselhamento médico de imediato se tais sintomas ocorrerem.

A tolperisona não deve ser readministrada depois de um episódio de hipersensibilidade à tolperisona.

...

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

[o texto abaixo deve ser inserido]

Estudos de interação farmacocinética de medicamentos com dextrometorfano, substrato CYP2D6, indicam que a coadministração da tolperisona pode aumentar os níveis sanguíneos de medicamentos que são metabolizados predominantemente pelo CYP2D6, tais como a tioridazina, tolterodina, venlafaxina, atomoxetina, desipramina, dextrometorfano, metoprolol, nebivolol e perfenazina.

Experiências in vitro em microsomas do fígado humano e hepatócitos humanos não sugeriram uma inibição ou indução significativa de outras isoenzimas CYP (CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4).

Não é esperado o aumento da exposição à tolperisona após a administração concomitante de substratos CYP2D6 e/ou outros medicamentos, devido à diversidade das vias metabólicas da tolperisona.

A biodisponibilidade da tolperisona é diminuída quando tomada sem a ingestão de alimentos. Assim, é recomendada a administração consistente em relação às refeições (ver também secções 4.2 e 5.2).

Apesar da tolperisona ser um composto de ação central, o seu potencial de provocar sedação é baixo. No caso de ser coadministrado com outros relaxantes musculares de ação central, deve ser considerada a redução da dose de tolperisona.

A tolperisona potencia o efeito do ácido niflúmico e, por esse motivo, deve ser considerada a redução da dose de ácido niflúmico ou outro AINE no caso de haver coadministração.

[O texto abaixo deve ser eliminado, conforme a relevância]

~~A tolperisona não influencia os efeitos do álcool no SNC.~~

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

[o texto abaixo deve ser inserido]

...

Os doentes que sentirem tonturas, sonolência, perturbação da atenção, epilepsia, visão turva ou fraqueza muscular aquando da toma de tolperisona devem consultar o seu médico.

4.8 Efeitos indesejáveis

[o texto abaixo deve ser inserido]

O perfil de segurança dos comprimidos de tolperisona é suportado por dados recolhidos de mais de 12.000 doentes.

De acordo com estes dados, as classes de sistemas de órgãos mais frequentemente mencionadas são afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos, perturbações gerais, doenças neurológicas e doenças gastrointestinais.

Nos dados pós-comercialização, as reações de hipersensibilidade associadas com a administração da tolperisona representam cerca de 50-60% dos casos notificados. A maioria dos casos expressa condições não graves e autolimitadas. As reações de hipersensibilidade com risco de vida são notificadas muito raramente.

...
confusão (muito raro),
hiperhidrose (raro)
...

[o texto abaixo deve ser eliminado, conforme a relevância]

~~Não foi registado qualquer caso de hipersensibilidade que resultasse em morte depois do tratamento com tolperisona.~~

~~Apesar da tolperisona ser um composto de ação central, não induz à sedação. Por isso, a preparação pode ser combinada com sedativos, hipnóticos e tranquilizantes.~~

5.2 Propriedades farmacocinéticas

[o texto abaixo deve ser inserido]

...
Refeições ricas em gorduras aumentam a biodisponibilidade da tolperisona administrada oralmente em cerca de 100% e aumentam o pico da concentração plasmática em cerca de 45% quando comparado com condições de jejum, atrasando o pico em cerca de 30 minutos.

FOLHETO INFORMATIVO (FORMULAÇÕES ORAIS CONTENDO TOLPERISONA)

[o texto abaixo deve ser inserido nas secções relevantes]

1. O que é {nome de fantasia} e para que é utilizado

A tolperisona é um medicamento que atua no sistema nervosa central. Destina-se ao tratamento da elevação patológica do tónus do músculo esquelético após um acidente vascular cerebral em adultos.

2. O que precisa de saber antes de tomar {nome de fantasia}

Não tome {nome de fantasia}

- se tem alergia à substância ativa (cloridrato de tolperisona) ou a medicamentos que contenham eperisona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

...

Advertências e precauções

...

Reações de hipersensibilidade:

Durante a experiência pós-comercialização com medicamentos que contêm tolperisona (a substância ativa do {nome de fantasia}) os efeitos secundários mais frequentemente notificados foram as reações de hipersensibilidade. As reações de hipersensibilidade variaram entre reações cutâneas ligeiras a reações sistêmicas graves (p.e. choque anafilático).

Mulheres, idosos ou doentes tratados com medicação concomitante (principalmente com AINE) parecem correr maior risco de sofrer reações de hipersensibilidade. Também os doentes com história de alergia a medicamentos ou doenças ou condições alérgicas (tais como atopia: febre dos fenos, asma, dermatite atópica com soro IgE elevado, urticária) ou que sofram de infeções virais ao mesmo tempo parecem estar em maior risco de desenvolver reações alérgicas a este medicamento.

Sinais precoces de hipersensibilidade são: rubor, erupção na pele, prurido intenso da pele (com nódulos dilatados), pieira, dificuldades respiratórias com ou sem inchaço da face, lábios, língua e/ou garganta, dificuldades em engolir, ritmo cardíaco acelerado, pressão arterial baixa, diminuição rápida da pressão arterial.

Se sentir estes sintomas pare de tomar este medicamento de imediato e contacte o seu médico ou um serviço de urgência mais próximo.

Se já teve reações alérgicas à tolperisona não deve usar este medicamento.

Se tiver uma alergia conhecida à lidocaína, corre um risco maior de ser alérgico à tolperisona. Neste caso, fale com o seu médico antes de iniciar o tratamento.

Crianças e adolescentes

A segurança e eficácia da tolperisona em crianças não foram estabelecidas.

...

Condução de veículos e utilização de máquinas

...

Se sentir tonturas, sonolência, perturbações da atenção, epilepsia, visão turva ou fraqueza muscular aquando da toma de {nome de fantasia} consulte o seu médico.

3. Como tomar tolperisona comprimidos revestidos por película

...

O medicamento deve ser tomado após as refeições com um copo de água.

...

Utilização em crianças e adolescentes

A segurança e eficácia da tolperisona em crianças não foram estabelecidas.

Doentes com insuficiência renal

O seu seguimento médico regular irá incluir a vigilância frequente da função renal e da sua condição durante o tratamento com {*nome de fantasia*} porque foi observada uma frequência mais elevada de eventos adversos neste grupo de doentes. Se tiver problemas renais graves não deve tomar este medicamento.

Doentes com insuficiência hepática

O seu seguimento médico regular irá incluir a vigilância frequente da função hepática e da sua condição durante o tratamento com tolperisona porque foi observada uma frequência mais elevada de eventos adversos neste grupo de doentes. Se tiver problemas hepáticos graves não deve tomar este medicamento.

...

4. Efeitos secundários possíveis

...

Efeitos secundários raros

...aumento da transpiração

...

Efeitos secundários muito raros

...confusão, reações alérgicas graves (choque anafilático)

...

Anexo IV

Condições da Autorização de Introdução no Mercado

As Autoridades Nacionais Competentes devem assegurar o cumprimento das seguintes condições por parte dos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado:

- Circulação, no prazo de 25 dias após a Decisão da Comissão, da Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde adotada, conforme especificado no plano de comunicação