

ANEXO I

LISTA DE DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGENS E VIA DE ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO E DOS REQUERENTES / TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Requerente	Nome (de fantasia)	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
República Checa		Meditop Pharmaceutical Co. Ltd. Ady Endre u. 1. Pilisborosjenő 2097 Hungria	Myderison	50 mg 150 mg	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha		Meditop Pharmaceutical Co. Ltd. Ady Endre u. 1. Pilisborosjenő 2097 Hungria	Myderison	50 mg 150 mg	comprimido revestido por película	via oral
Hungria	Meditop Pharmaceutical Co. Ltd. Ady Endre u. 1. Pilisborosjenő 2097 Hungria		Myderison	50 mg 150 mg	comprimido revestido por película	via oral
Lituânia		Meditop Pharmaceutical Co. Ltd. Ady Endre u. 1. Pilisborosjenő 2097 Hungria	Myderison	50 mg 150 mg	comprimido revestido por película	via oral
Polónia		Meditop Pharmaceutical Co. Ltd. Ady Endre u. 1. Pilisborosjenő 2097 Hungria	Myderison	50 mg 150 mg	comprimido revestido por película	via oral
Roménia		Meditop Pharmaceutical Co. Ltd. Ady Endre u. 1. Pilisborosjenő 2097 Hungria	Myderison	50 mg 150 mg	comprimido revestido por película	via oral
Eslováquia		Meditop Pharmaceutical Co. Ltd. Ady Endre u. 1. Pilisborosjenő 2097 Hungria	Myderison	50 mg 150 mg	comprimido revestido por película	via oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A RECUSA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE MYDERISON

A tolperisona é um relaxante muscular de acção central indicado para o tratamento da espasticidade dos músculos esqueléticos. O medicamento originador é o Mydeton e foi desenvolvido pela Gedeon Richter, Ltd.

O presente procedimento é referente a um pedido de autorização bibliográfico para comprimidos de tolperisona revestidos por película, com a Hungria como Estado-Membro de Referência no Procedimento de Reconhecimento Mútuo (PRM). O titular da Autorização de Introdução no Mercado, a Meditop Pharmaceutical Co. Ltd., solicitou autorizações de introdução no mercado para o Myderison na Alemanha, Eslováquia, Lituânia, Polónia, Roménia e República Checa.

O pedido de Autorização de Introdução no Mercado para o Myderison foi apresentado ao abrigo da base jurídica relativa a um uso terapêutico bem estabelecido.

A República Checa, a Lituânia e a Eslováquia consideraram que existia um potencial risco grave para a Saúde Pública.

O CHMP enviou uma lista de perguntas e uma lista de questões pendentes ao titular da Autorização de Introdução no Mercado, para clarificar as suas preocupações relativas a: eficácia (incluindo a indicação terapêutica e a dose diária óptima), segurança (interacções medicamentosas), propriedades cinéticas e o grau de utilização da tolperisona.

Para justificar os dados apresentados, o titular da AIM fez referência ao RCM do medicamento originador autorizado (Mydeton). As publicações foram agrupadas em três capítulos, de acordo com as indicações:

- a./ aumento do tónus e espasticidade de músculos esqueléticos devidos a doenças neurológicas orgânicas.
- b./ hipertensão muscular e espasmos musculares associados a doenças do aparelho locomotor
- c./ reabilitação após cirurgia ortopédica e traumatológica.

Pergunta 1 – Foi pedido ao titular da AIM que demonstrasse a eficácia e a segurança na indicação reivindicada.

O titular da AIM apresentou seis resumos de publicações seleccionadas para apoiar a indicação reivindicada *aumento do tónus e espasticidade de músculos esqueléticos devidos a doenças neurológicas orgânicas*. Destes 6 artigos, apenas um (Stamenova et al. 2005) foi publicado numa revista internacional avaliada por pares. O ensaio consistiu num estudo de titulação de dose, controlado a placebo, distribuição aleatória e dupla ocultação de elevada qualidade. O artigo tem mérito científico e parece sustantar a eficácia da tolperisona na redução da espasticidade de músculos esqueléticos após acidente vascular cerebral. No entanto, neste ensaio, a maioria dos doentes tomou tolperisona em doses mais elevadas do que as recomendadas no RCM do medicamento originador. Os outros artigos são referentes apenas a observacionais, relatórios de congressos ou revisões (publicados em húngaro) de valor científico limitado.

Além disso, em apoio da indicação reivindicada, o titular da AIM apresentou várias publicações sobre o medicamento originador. O titular da AIM apresentou 15 resumos sobre a indicação *“hipertensão muscular e espasmos musculares associados a doenças do aparelho locomotor”*. Destas 15 publicações, apenas uma (Pratzel et al 1996) foi publicada numa revista internacional avaliada por pares apresentando qualidade e valor científico aceitáveis (dupla ocultação, distribuição aleatória, controlo a placebo). Neste ensaio, a tolperisona à dose de 300 mg por dia demonstrou superioridade significativa em relação ao placebo no tratamento de espasmos musculares reflexos dolorosos em indivíduos com doenças da coluna vertebral ou articulações proximais. No entanto, não se verificou uma diferença significativa a nível da mobilidade entre doentes tratados com tolperisona e os que receberam o placebo.

De entre as outras publicações, seis referiam-se a resultados de estudos comparativos abertos, tendo a tolperisona sido utilizada em associação com uma terapêutica combinada (médica e física) muito complexa). Os outros artigos apresentam resultados de vários estudos observacionais, relatórios de congressos e estudos (publicados em húngaro).

A terceira indicação do Mydeton, *reabilitação após cirurgia ortopédica e traumatológica*, apoia-se apenas em dois estudos observacionais. O valor científico destes artigos é bastante limitado.

O perfil de segurança da tolperisona não foi analisado em detalhe pelo titular da AIM. Alguma informação sobre a segurança da tolperisona apenas pode ser recolhida a partir das publicações apresentadas em apoio da utilização da tolperisona nas indicações seleccionadas acima referidas. Estes dados mostram que a tolperisona foi bem tolerada na utilização clínica, e que os efeitos secundários (fraqueza geral, fadiga e tonturas) observados nestes ensaios clínicos eram em geral ligeiros ou moderados, não exigindo a interrupção do tratamento.

Treze casos de efeitos secundários mais graves (alergia/reacções de hipersensibilidade) foram também publicados na literatura; a análise detalhada do perfil de segurança da tolperisona, incluindo estas reacções adversas graves, não consta da documentação apresentada. Não foram fornecidos dados de estudos epidemiológicos sobre a segurança da tolperisona na utilização clínica.

Com base nos dados apresentados, não é possível ignorar que a tolperisona pode representar uma opção de tratamento eficaz e relativamente segura da espasticidade e de espasmos reflexos dolorosos devidos a doenças neurológicas orgânicas ou associados a doenças do aparelho locomotor. Porém, a reduzida qualidade dos ensaios clínicos e dos dados apresentados tornam difícil emitir uma recomendação geral sobre a utilização adequada da tolperisona na indicação reivindicada pelo titular da AIM.

O CHMP considera que a documentação apresentada pelo titular da AIM não é suficiente para demonstrar a eficácia e segurança da tolperisona.

Pergunta 2 – O titular da AIM deveria fornecer informação suficiente sobre a farmacocinética do cloridrato de tolperisona e comentar a relevância dos dados bibliográficos apresentados referentes a um produto diferente do Myderison.

O titular da AIM apresentou um relatório de um novo estudo, MDTP-T20091B, um estudo farmacocinético patrocinado pela Meditop e realizado com a participação de 48 voluntários saudáveis. De acordo com o titular da AIM, este estudo confirmava os parâmetros farmacocinéticos das publicações relevantes. Os parâmetros farmacocinéticos foram comparados com os do medicamento inovador, mas os resultados do estudo farmacocinético não foram incluídos.

Tendo em consideração o número de formulações de tolperisona disponíveis no mercado, o CHMP solicitou ao titular da AIM que abordasse de forma mais aprofundada a diferença a nível da biodisponibilidade da tolperisona entre os vários procedimentos de fabrico. Após avaliação dos seus próprios dados farmacocinéticos, o titular da AIM referiu que *não se observaram diferenças significativas no que respeita aos dados bibliográficos relevantes revistos, relativos a medicamentos similares que contêm tolperisona*.

O titular da AIM defendeu que a variabilidade farmacocinética ocorre devido a polimorfismo genético das enzimas responsáveis pela metabolização do medicamento, sem fornecer dados fiáveis sobre os quais esse raciocínio se baseou. A elevada variabilidade farmacocinética requer uma análise cuidadosa, já que as potenciais implicações a nível da eficácia e da segurança são significativas.

Em resumo, não existem dados sobre a relação farmacocinética/farmacodinâmica, a eficácia e segurança suficientes não foram confirmadas tendo em conta a elevada variabilidade farmacocinética e a dosagem

também não foi adequadamente seleccionada. Desconhece-se a relevância clínica da variabilidade inter-individual da farmacocinética da tolperisona e o impacto potencial do polimorfismo CYP2D6 do medicamento.

Em conclusão, o CHMP considera que a resposta do titular da AIM não é suficiente para proporcionar informações fiáveis sobre as características farmacocinéticas do Myderison.

Pergunta 3 – Foi solicitado ao titular da AIM que fornecesse dados a partir da literatura científica que justificassem a dosagem recomendada no RCM proposto.

A maioria dos estudos clínicos sobre a tolperisona foi efectuada a doses entre 150 – 450 mg/dia. Uma amplitude de dosagens semelhante é recomendada na Informação sobre o medicamento na maioria dos países. O titular da AIM não pretendia reivindicar um intervalo de dosagens nem uma posologia diferentes.

O titular da AIM referiu que não foi realizado um estudo de resposta à dose/ajustamento da dose especificamente desenhado em relação à tolperisona. Porém, um dos estudos efectuados por Stamonova et al (2005) consistiu num estudo de amplitude da dose e ajustamento da dose.

Não foi estabelecida uma relação entre a dose e a resposta; para justificar a posologia do Myderison, o titular da AIM utilizou como referências principais o RCM de Mydeton, DRUGDEX e outros medicamentos não especificados.

O titular da AIM salientou as diferenças inter-individuais a nível da AUC e da Cmax do medicamento, as quais eram variáveis após tratamento oral com tolperisona. Além disso, poderia ser necessário uma individualização da oral no âmbito do intervalo de doses recomendado de 150 – 450 mg/dia, de acordo com as necessidades clínicas.

O titular da AIM propôs uma dose 3 vezes mais elevada do que a da informação do medicamento aprovada na Alemanha para o medicamento inovador.

O CHMP reconheceu que existe uma escassez de estudos de dosagem fiáveis nas fontes públicas disponíveis, mas não considera suficientes as justificações para apoiar a dose diária recomendada reivindicada.

Pergunta 4 – Foi solicitado ao titular da AIM que fornecesse dados a partir da literatura científica sobre possíveis interacções medicamentosas, em especial com medicamentos metabolizados pelo sistema enzimático CYP2D6.

O titular da AIM admitiu que não foram realizados estudos formais nem estudos específicos de interacção medicamentosa com a tolperisona, e que apenas estão disponíveis relatórios clínicos limitados a partir de várias publicações.

A tolperisona é metabolizada pelo sistema do citocromo P450, em particular o CYP2D6. Isto significa que todos os medicamentos cujo metabolismo depende da actividade deste sistema poderão potencialmente interagir com a tolperisona ou *vice versa*. O CHMP registou que não foram executados estudos formais nem estudos específicos de interacção medicamentosa. O titular da AIM apenas apresentou uma lista de medicamentos utilizados em combinação com ou paralelamente ao tratamento com tolperisona, referindo que não existem notificações de interacções indesejadas com a tolperisona nos ensaios clínicos. De acordo com os dados publicados, a tolperisona pode ser co-administrada com: sedativos, hipnóticos e AINE, sem que ocorram interacções medicamentosas relevantes ou indesejáveis.

O CHMP notou que, na sua resposta, o titular da AIM se refere a estudos *in vitro* que incidem sobre as enzimas que se encontram envolvidas no metabolismo da tolperisona. No que respeita ao perfil metabólico da tolperisona, os dados *in vitro* que são discutidos no documento de resposta não substituem estudos de interacção *in vivo* e não permitem resultados conclusivos sobre interacções farmacocinéticas ou farmacodinâmicas entre medicamentos.

Tendo em conta o que foi acima referido, o CHMP considerou que não foi fornecida informação que justificasse a proposta para a secção 4.5 do RCM e que, por conseguinte, não foi possível chegar a conclusões a este respeito.

Pergunta 5 – Foi solicitado ao titular da AIM que apresentasse os aspectos quantitativos da utilização da substância na Comunidade.

O titular da AIM apresentou, na sua resposta, dados sobre o grau de utilização de tolperisona em alguns países europeus. As fontes não foram validadas e não foram incluídos todos os titulares das AIM, nem dados relacionados com vários medicamentos não genéricos.

O CHMP considerou que não era claro se a tolperisona também tinha sido registada noutros Estados-Membros da UE, ou apenas nos Estados-Membros mencionados pelo titular da AIM.

O CHMP notou que os dados fornecidos sobre o grau de utilização de tolperisona na Europa não eram conclusivos.

Avaliação Benefício/Risco

No documento de resposta à lista de perguntas enviadas pelo CHMP, o titular da AIM não envidou esforços no sentido de apresentar os textos completos de artigos científicos para avaliação. O titular da AIM decidiu apresentar um conjunto de resumos relativos às discussões científicas relacionadas.

Nenhuma das perguntas apresentadas pelo CHMP recebeu uma resposta suficiente.

O CHMP, com base nos dados apresentados pelo titular da AIM, concluiu que a relação de benefício/risco da utilização clínica de tolperisona é negativa.

O CHMP manteve as suas preocupações no que respeita a: eficácia (indicação terapêutica e a dose diária ideal), segurança (interacções medicamentosas), propriedades cinéticas e o grau de utilização da tolperisona.

O CHMP considera que as respostas do titular da AIM às perguntas colocadas são insuficientes para apoiar o pedido de autorização com base em uso terapêutico bem estabelecido para o Myderison.

FUNDAMENTOS PARA A RECUSA

O CHMP considerou que uso terapêutico bem estabelecido, em conformidade com o previsto no artigo 10.º, alínea a), da Directiva 2001/83/CE relativamente ao Myderison não foi demonstrada.

O CHMP,

- considerando que a documentação apresentada é insuficiente para cobrir todos os aspectos da avaliação de eficácia e segurança da tolperisona, em particular para justificar a indicação terapêutica e a posologia reivindicadas;
- considerando que o titular da AIM não explicitou de forma suficiente a relevância dos dados farmacocinéticos submetidos referentes a um medicamento diferente do Myderison;
- considerando que a informação sobre interacção medicamentosa não foi apresentada;
- considerando que o titular da AIM não demonstrou claramente que a tolperisona tem sido extensamente utilizada,

recomendou a recusa da concessão da Autorização de Introdução no Mercado nos Estados-Membros Envolvidos e a revogação da Autorização de Introdução no Mercado para o medicamento Myderison nos países onde este se encontra actualmente autorizado.