



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 Ιανουαρίου 2013
EMA/673365/2012 αναθ.1
ΕΜΕΑ/Η/ Α-31/1311

Ερωτήσεις και απαντήσεις σχετικά με την επανεξέταση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τολπερισόνη

Αποτέλεσμα διαδικασίας σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ,
όπως τροποποιήθηκε

Στις 21 Ιουνίου 2012, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ολοκλήρωσε την επανεξέταση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της τολπερισόνης. Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Οργανισμού κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη των πόσιμων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τολπερισόνη εξακολουθούν να υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτά, αλλά η χρήση τους πρέπει να περιορίζεται στη θεραπεία ενηλίκων με σπαστικότητα (ακαμψία) μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο. Η επιτροπή συνέστησε επίσης την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας για τα ενέσιμα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τολπερισόνη σε όλη την Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ).

Μετά την ολοκλήρωση της επανεξέτασης, η επιτροπή επιβεβαίωσε τις εν λόγω συστάσεις στις 18 Οκτωβρίου 2012.

Τι είναι η τολπερισόνη;

Η τολπερισόνη είναι μυοχαλαρωτικό. Από τη δεκαετία του '60, σε διάφορες χώρες της ΕΕ χορηγήθηκε άδεια κυκλοφορίας σε φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τολπερισόνη για τη θεραπεία των μυϊκών σπασμών (ακούσιων συσπάσεων) και της σπαστικότητας που οφείλονται σε διάφορες παθήσεις. Μεταξύ των παθήσεων περιλαμβάνονται νευρολογικές ασθένειες (σχετιζόμενες με τον εγκέφαλο ή τα νεύρα, όπως πολλαπλή σκλήρωση), κινητικές παθήσεις (σχετιζόμενες με τη σπονδυλική στήλη και μεγάλες αρθρώσεις όπως το ισχίο), αγγειοπάθειες (σχετιζόμενες με τα αιμοφόρα αγγεία), μετεγχειρητική αποκατάσταση, καθώς και η νόσος του Little (γνωστή επίσης ως εγκεφαλική παράλυση, μια σπάνια ασθένεια που προκαλεί βλάβη στις περιοχές του εγκεφάλου που ελέγχουν την κίνηση).

Ο ακριβής τρόπος δράσης της τολπερισόνης δεν είναι γνωστός, θεωρείται ωστόσο ότι δρα στον εγκέφαλο και στον νωτιαίο μυελό για τη μείωση των ώσεων στα νεύρα που προκαλούν τη σύσπαση και την ακαμψία των μυών. Μειώνοντας αυτές τις ώσεις, η τολπερισόνη θεωρείται ότι μειώνει τις μυϊκές συσπάσεις, βοηθώντας έτσι στην ανακούφιση από την ακαμψία.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τολπερισόνη διατίθενται σε μορφή δισκίων ή/και ενέσιμου διαλύματος στη Βουλγαρία, την Κύπρο, την Τσεχική Δημοκρατία, τη Γερμανία, την Ουγγαρία, τη Λεττονία, τη Λιθουανία, την Πολωνία, τη Ρουμανία και τη Σλοβακία, με διάφορες εμπορικές ονομασίες.



Για ποιους λόγους επανεξετάστηκαν τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τολπερισόνη;

Καθότι έχουν παρασκευαστεί από διάφορες εταιρείες φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τολπερισόνη και έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικής διαδικασίας στα κράτη μέλη της ΕΕ, σε κάθε χώρα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαφορετικών παθήσεων. Στη Γερμανία, για παράδειγμα, δεν εγκρίθηκαν ορισμένες ενδείξεις οι οποίες είχαν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε άλλες χώρες, διότι ο γερμανικός οργανισμός φαρμάκων έκρινε ότι η αποτελεσματικότητα της τολπερισόνης δεν είχε τεκμηριωθεί για τις συγκεκριμένες ενδείξεις. Επίσης, στη Γερμανία υπήρξαν αρκετές αναφορές (αλλεργικών) αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην τολπερισόνη κατά τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας. Συνεπώς, ο γερμανικός οργανισμός φαρμάκων έκρινε ότι απαιτείται πλήρης αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου της τολπερισόνης για όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις. Στις 15 Ιουλίου 2011, ζήτησε από τη CHMP να διατυπώσει τη γνώμη της σχετικά με το εάν οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων που περιέχουν τολπερισόνη πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να αποσυρθούν σε ολόκληρη την ΕΕ.

Ποια δεδομένα εξέτασε η CHMP;

Η CHMP εξέτασε τα στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα της πόσιμης και ενέσιμης τολπερισόνης για τις διάφορες ενδείξεις, συμπεριλαμβανομένων των στοιχείων από δημοσιευμένες κλινικές μελέτες και αναλύσεις διαφόρων μελετών που είχαν υποβληθεί από τις εταιρείες που διέθεταν στην αγορά τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα. Η επιτροπή επανεξέτασε επίσης τα διαθέσιμα στοιχεία από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας τα οποία αφορούσαν αυθόρμητες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ποια είναι τα πορίσματα της CHMP;

Η CHMP επεσήμανε ότι η πλειονότητα των μελετών για την πόσιμη τολπερισόνη, οι οποίες είχαν διενεργηθεί κατά τις δεκαετίες του '60 και του '70, ήταν υποδεέστερες της ποιότητας που απαιτείται σήμερα. Τα διαθέσιμα στοιχεία προς τεκμηρίωση της χρήσης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τολπερισόνη για κινητικές παθήσεις, αγγειοπάθειες, μετεγχειρητική αποκατάσταση και τη νόσο του Little δεν είναι επαρκή ούτε πειστικά. Ως μόνη μελέτη αποδεκτής ποιότητας χαρακτηρίστηκε η μελέτη για τη θεραπεία της σπαστικότητας που προκαλείται από νευρολογικές ασθένειες, η οποία μετά τη χρήση πόσιμης τολπερισόνης κατέδειξε μέτρια βελτίωση της σπαστικότητας της τάξεως του 32% έναντι του 14% που καταγράφηκε στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, στη μελέτη συμμετείχαν μόνο ενήλικες με σπαστικότητα μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο.

Αναφορικά με την ασφάλεια της τολπερισόνης, η CHMP επεσήμανε ότι περισσότερες από τις μισές αυθόρμητες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών με την τολπερισόνη αφορούσαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, ενώ μικρός μόνο αριθμός αναφορών υπερευαισθησίας είχαν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών που διενεργήθηκαν προς στήριξη της άδειας κυκλοφορίας της τολπερισόνης. Η επιτροπή εισηγήθηκε, ως εκ τούτου, ότι οι πληροφορίες του προϊόντος πρέπει να επικαιροποιηθούν ώστε να αποτυπώνουν τον ως άνω κίνδυνο και να περιλαμβάνουν μια προειδοποίηση σχετικά με τις ενδείξεις υπερευαισθησίας.

Συνεπώς, βάσει της αξιολόγησης των επί του παρόντος διαθέσιμων δεδομένων και λαμβάνοντας υπόψη ότι ο κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαισθησίας είναι σημαντικότερος από όσο είχε διαπιστωθεί στο παρελθόν, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν πόσιμη τολπερισόνη συνεχίζουν να υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτά μόνο όταν χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της σπαστικότητας ενηλίκων μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο. Επιπροσθέτως, καθότι υπάρχουν εξαιρετικά περιορισμένα στοιχεία προς στήριξη της ασφάλειας και των

συστάσεων δοσολογίας για την ενέσιμη τολπερισόνη, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη του συγκεκριμένου σκευάσματος δεν υπερτερούν των διαπιστωθέντων κινδύνων και ότι οι άδειες κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ενέσιμη τολπερισόνη πρέπει να ανακληθούν.

Κατόπιν επανεξέτασης της γνώμης της, η CHMP επιβεβαίωσε τα ως άνω πορίσματα. Οι πλήρεις αλλαγές στις πληροφορίες που απευθύνονται σε γιατρούς και ασθενείς αναλύονται λεπτομερώς εδώ.

Ποιες είναι οι συστάσεις για τους ασθενείς;

- Οι ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν ότι τα οφέλη της πόσιμης τολπερισόνης συνεχίζουν να υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτήν μόνο για τη θεραπεία της σπαστικότητας ενηλίκων μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο.
- Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν επί του παρόντος τολπερισόνη για οιαδήποτε άλλη ένδειξη ή χρησιμοποιούν ενέσιμη τολπερισόνη, πρέπει στην επόμενη εξέταση ρουτίνας να συζητήσουν με τον γιατρό τους το ενδεχόμενο αντικατάστασής της με κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία.
- Οι ασθενείς πρέπει να έχουν υπόψη ότι στα συμπτώματα υπερευαισθησίας μπορεί να περιλαμβάνονται ερύθημα, εξάνθημα, σοβαρός δερματικός κνησμός (με εξογκώματα), συριγμός, δύσπνοια, δυσκολία στην κατάποση, ταχυπαλμία, υπόταση και ταχεία πτώση της αρτηριακής πίεσης. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν οιοδήποτε από τα ως άνω συμπτώματα, πρέπει να διακόψουν τη λήψη της τολπερισόνης και να ενημερώσουν τον γιατρό τους.
- Για τυχόν απορίες, οι ασθενείς πρέπει να επικοινωνούν με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό τους.

Ποιες είναι οι συστάσεις για τους συνταγογράφους;

- Οι συνταγογράφοι πρέπει να γνωρίζουν ότι η ένδειξη για την πόσιμη τολπερισόνη έχει περιοριστεί στη θεραπεία της σπαστικότητας ενηλίκων μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο. Οι γιατροί πρέπει να σταματήσουν να συνταγογραφούν την τολπερισόνη για οιαδήποτε άλλη ένδειξη.
- Οι συνταγογράφοι πρέπει να γνωρίζουν ότι η ενέσιμη τολπερισόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται πλέον στην ΕΕ.
- Οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν σχετικά με το ενδεχόμενο εκδήλωσης αντιδράσεων υπερευαισθησίας κατά τη θεραπεία με τολπερισόνη. Εάν εκδηλωθούν συμπτώματα υπερευαισθησίας, απαιτείται άμεση διακοπή της θεραπείας.

Η απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής εκδόθηκε στις 21 Ιανουαρίου 2013.