

**ANEXO I**

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES, LAS FORMAS FARMACÉUTICAS, LAS DOSIS Y LAS VÍAS  
DE ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO Y SOLICITANTES Y TITULARES DE LA  
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<b>Estado miembro de la UE/EEE</b>	<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	<b>Solicitante</b>	<b>Nombre de fantasía</b>	<b>Dosis</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Vía de administración</b>
República Checa		Meditop Pharmaceutical Co. Ltd. Ady Endre u. 1. Pilisborosjenő 2097 Hungría	Myderison	50 mg 150 mg	comprimido recubierto con película	vía oral
Alemania		Meditop Pharmaceutical Co. Ltd. Ady Endre u. 1. Pilisborosjenő 2097 Hungría	Myderison	50 mg 150 mg	comprimido recubierto con película	vía oral
Hungría	Meditop Pharmaceutical Co. Ltd. Ady Endre u. 1. Pilisborosjenő 2097 Hungría		Myderison	50 mg 150 mg	comprimido recubierto con película	vía oral
Lituania		Meditop Pharmaceutical Co. Ltd. Ady Endre u. 1. Pilisborosjenő 2097 Hungría	Myderison	50 mg 150 mg	comprimido recubierto con película	vía oral
Polonia		Meditop Pharmaceutical Co. Ltd. Ady Endre u. 1. Pilisborosjenő 2097 Hungary	Myderison	50 mg 150 mg	comprimido recubierto con película	vía oral
Rumanía		Meditop Pharmaceutical Co. Ltd. Ady Endre u. 1. Pilisborosjenő 2097 Hungría	Myderison	50 mg 150 mg	comprimido recubierto con película	vía oral
República Eslovaca		Meditop Pharmaceutical Co. Ltd. Ady Endre u. 1. Pilisborosjenő 2097 Hungría	Myderison	50 mg 150 mg	comprimido recubierto con película	vía oral

**ANEXO II**

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA DENEGACIÓN**

## CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

### RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE MYDERISON

La tolperisona es un miorrelajante de acción central que está indicado en la espasticidad de los músculos esqueléticos. El medicamento original es Mydeton, que fue desarrollado por Gedeon Richter, Ltd.

Este procedimiento hace referencia a una solicitud de información bibliográfica sobre tolperisona comprimidos recubiertos con película en la que Hungría actuará como Estado miembro de referencia en el procedimiento de reconocimiento mutuo (PRM). El titular de la autorización de comercialización, Meditop Pharmaceutical Co. Ltd., solicitó autorizaciones de comercialización para Myderison en la República Checa, Alemania, Lituania, Polonia, Rumanía y Eslovaquia.

La solicitud de comercialización de Myderison se había presentado sobre la base legal del uso suficientemente comprobado (USC).

La República Checa, Lituania y Eslovaquia señalaron un posible riesgo grave para la salud pública. El CHMP planteó una lista de preguntas y una lista adicional de cuestiones pendientes al titular de la autorización de comercialización (TAC) con el fin de aclarar sus dudas acerca de la eficacia (indicación terapéutica y dosis óptima diaria), la seguridad (interacciones farmacológicas), las propiedades farmacocinéticas y la magnitud del uso de la tolperisona.

Para justificar mejor los datos presentados, el TAC hizo referencia al RCP del producto original autorizado (Mydeton). Las publicaciones se agruparon en tres apartados en función de las indicaciones:

- a./ hipertensión y espasticidad de los músculos esqueléticos debidas a trastornos neurológicos orgánicos.
- b./ hipertensión y espasmos musculares asociados a trastornos del aparato locomotor.
- c./ rehabilitación tras una intervención quirúrgica ortopédica y traumatológica.

**Pregunta 1** – Se pidió al TAC que demostrara la eficacia y la seguridad en la indicación solicitada.

El TAC presentó seis resúmenes de publicaciones escogidas para respaldar la indicación solicitada: *hipertensión y espasticidad de los músculos esqueléticos debidas a trastornos neurológicos orgánicos*. De estos 6 artículos, sólo uno (Stamenova y cols., 2005) se había publicado en una revista internacional con revisión científica externa. El ensayo consistió en un estudio de gran nivel controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego y con ajuste de la dosis. El artículo es científicamente meritorio y parece respaldar la eficacia de la tolperisona en la disminución de la espasticidad de los músculos esqueléticos secundaria a un ictus cerebral. Sin embargo, la mayoría de los pacientes de este ensayo habían tomado tolperisona en dosis más altas de las recomendadas en el RCP del producto original. Los demás artículos únicamente hacen referencia a estudios observacionales, informes de congresos o revisiones (publicadas en húngaro), cuyo valor científico es limitado.

Por otra parte, como justificación adicional de la indicación solicitada, el TAC aportó diversas publicaciones referentes al producto original. El TAC presentó 15 resúmenes en los que se abordaba la indicación *“hipertensión y espasmos musculares asociados a trastornos del aparato locomotor”*. Sólo una de estas 15 publicaciones (Pratzel y cols., 1996) apareció en una revista internacional con revisión científica externa que tenía un nivel y un valor científico aceptables (ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo).

En este ensayo, se constató que la tolperisona en dosis de 300 mg al día era significativamente superior al placebo en el tratamiento de los espasmos musculares reflejos dolorosos, en pacientes con enfermedades de la columna vertebral o las articulaciones proximales. No obstante, no se observó ninguna diferencia significativa en la movilidad entre los pacientes tratados con tolperisona o con placebo.

De las otras publicaciones, seis informaban de los resultados de una serie de estudios comparativos, aunque abiertos, en los que la tolperisona se administró junto con un tratamiento combinado muy complejo (farmacoterapia y fisioterapia). Los demás artículos contenían los resultados de diversos estudios observacionales, informes de congresos y encuestas (publicados en húngaro).

La tercera indicación de Mydeton, *rehabilitación tras una intervención quirúrgica ortopédica y traumatológica*, sólo cuenta con el respaldo de dos estudios observacionales. El valor científico de estos artículos es algo limitado.

El TAC no analizó con detalle el perfil de seguridad de la tolperisona. Solamente pudo obtenerse información sobre la seguridad de la tolperisona a partir de las publicaciones presentadas para respaldar el uso de este medicamento en determinadas indicaciones, mencionadas anteriormente. Estos datos muestran que la tolperisona se toleró bien en condiciones clínicas y que los efectos secundarios (debilidad corporal generalizada, cansancio y mareos) observados en los ensayos clínicos fueron habitualmente leves o moderados y no obligaron a suspender el tratamiento.

Se han publicado asimismo trece casos de efectos secundarios más graves (reacciones alérgicas o de hipersensibilidad) en la literatura médica; la documentación presentada no contiene ningún análisis detallado del perfil de seguridad de la tolperisona, incluidas estas reacciones adversas graves. No se han facilitado datos de estudios epidemiológicos sobre la seguridad de la tolperisona en condiciones clínicas. Atendiendo a los datos presentados, no puede pasarse por alto que la tolperisona podría representar una opción eficaz y relativamente segura para el tratamiento de la espasticidad y los espasmos reflejos dolorosos debidos a un trastorno neurológico orgánico o asociados a trastornos del aparato locomotor, pero dada la deficiente calidad de los ensayos clínicos y los datos presentados, resulta difícil hacer una recomendación general sobre el uso adecuado de la tolperisona en la indicación solicitada por el TAC.

El CHMP opina que la documentación aportada por el TAC no es suficiente para demostrar la eficacia y la seguridad de la tolperisona.

**Pregunta 2** – El TAC tenía que aportar información suficiente sobre la farmacocinética del clorhidrato de tolperisona y explicar la relevancia de los datos bibliográficos presentados, que hacían referencia a un medicamento que no era Myderison.

El TAC presentó el informe de otro estudio, MDTP-T20091B, un estudio de farmacocinética patrocinado por Meditop que se realizó en 48 voluntarios sanos. Este estudio, en opinión del TAC, confirmaba los parámetros FC descritos en las publicaciones pertinentes. Se compararon los parámetros FC con los del producto innovador, pero no se incluyeron los resultados del estudio FC.

A la vista del número de formulaciones de tolperisona que hay en el mercado, el CHMP pidió al TAC que explicara de forma más detallada las diferencias en la biodisponibilidad de la tolperisona entre los diversos procesos de fabricación. Tras hacer una valoración de sus propios datos FC, el TAC expuso que *no se observaron diferencias significativas en los datos bibliográficos relevantes que se examinaron sobre productos similares que contenían tolperisona*.

El TAC afirmó que la variabilidad FC obedecía a los polimorfismos genéticos de las enzimas que metabolizan el medicamento, pero no aportó datos fiables que justificaran dicho razonamiento. Es necesario estudiar con detenimiento esta FC sumamente variable, ya que existen importantes implicaciones para la eficacia y la seguridad.

En resumen, no se dispone de datos sobre la relación entre FC y FD, no se han confirmado la eficacia ni la seguridad con una FC tan variable y no se ha seleccionado debidamente la posología. Se desconocen la relevancia clínica de la variabilidad interindividual de la FC de la tolperisona y las posibles consecuencias del polimorfismo de la enzima CYP2D6.

Para concluir, el CHMP considera que la respuesta del TAC no ofrece suficiente información fiable sobre las características FC de Myderison.

**Pregunta 3** – Se pidió al TAC que aportara datos extraídos de la literatura científica que justificaran la posología recomendada en el RCP propuesto.

La mayoría de los estudios clínicos de tolperisona se han realizado con un intervalo de dosis de 150-450 mg/día. En la información del producto de la mayoría de los países se recomienda un intervalo parecido. El TAC no pretendía solicitar la aprobación de una dosis y una posología diferentes.

El TAC alegó que no se había llevado a cabo ningún estudio de tolperisona diseñado específicamente que incluyera el ajuste de la dosis o evaluara la relación entre dosis y respuesta. No obstante, uno de los estudios realizados por Stamonova y cols. (2005) fue un ensayo con ajuste de dosis.

No se ha demostrado la relación entre dosis y respuesta; la principal referencia que utilizó el TAC para justificar la posología de Myderison fue el RCP de Mydeton, DRUGDEX y otros productos no especificados.

El TAC destacó las diferencias interindividuales en el AUC y la Cmax del medicamento, que eran variables después del tratamiento oral con tolperisona. Además, podría ser necesario ajustar individualmente la dosis oral dentro del intervalo recomendado de 150-450 mg/día en función de las necesidades clínicas.

El TAC propuso una dosis que era 3 veces superior a la recomendada en la información del producto aprobada en Alemania para el medicamento innovador.

El CHMP reconoció que no existen estudios de búsqueda de dosis fiables disponibles en fuentes públicas, pero consideró que las justificaciones presentadas no eran suficientes para respaldar la dosis diaria propuesta.

**Pregunta 4** – Se pidió al TAC que aportara datos extraídos de la literatura científica sobre las posibles interacciones farmacológicas, sobre todo, con los medicamentos metabolizados por el sistema enzimático CYP2D6.

El TAC admitió que no se han realizado estudios de interacciones farmacológicas formales ni específicos con tolperisona y que únicamente se dispone de unos pocos informes clínicos aparecidos en diversas publicaciones.

La tolperisona es metabolizada por el sistema del citocromo P450, en concreto, por CYP2D6. Esto quiere decir que todos los medicamentos cuyo metabolismo depende de la actividad de este sistema podrían interactuar con la tolperisona o viceversa. El CHMP señaló que no se han llevado a cabo estudios de interacciones farmacológicas formales ni específicos. El TAC se limitó a presentar una relación de los medicamentos que se usan en combinación o simultáneamente con tolperisona y afirmó que no se han notificado interacciones adversas con tolperisona en los ensayos clínicos. De acuerdo con los datos publicados, la tolperisona puede administrarse simultáneamente con sedantes, hipnóticos y AINE sin que se produzcan interacciones farmacológicas importantes o adversas.

El CHMP destacó que, en su respuesta, el TAC hace referencia a estudios *in vitro* centrados en las enzimas que intervienen en el metabolismo de la tolperisona. En lo que respecta al perfil metabólico de la tolperisona, los datos *in vitro* que se exponen en el documento de respuestas no suplen los estudios de interacciones *in vivo* y no permiten extraer conclusiones sobre las posibles interacciones farmacológicas FC ni FD.

Considerando todo lo anterior, el CHMP advirtió que no se había presentado información que justificara el texto propuesto para la sección 4.5 del RCP y, en consecuencia, no podía alcanzarse ninguna conclusión a este respecto.

**Pregunta 5** – Se pidió al TAC que presentara datos cuantitativos del uso del medicamento en la población.

En su respuesta, el TAC se refirió a la magnitud del uso de tolperisona en algunos países europeos. Las fuentes no estaban validadas y no se mencionaron todos los TAC ni se incluyeron datos relacionados con diversos productos no genéricos.

El CHMP consideró que no quedaba claro si la tolperisona estaba autorizada en otros países de la UE o sólo en los que mencionaba el TAC.

El CHMP señaló que los datos aportados sobre la magnitud del uso de tolperisona en Europa no eran concluyentes.

## **Relación entre beneficio y riesgo**

En el documento de respuestas a la lista de preguntas del CHMP, el TAC no intentó presentar el texto íntegro de los artículos científicos que debían evaluarse. El TAC decidió aportar una serie de resúmenes y las discusiones científicas relacionadas. Ninguna de las preguntas del CHMP se respondió de forma suficiente.

El CHMP, basándose en los datos presentados por el TAC, concluyó que la relación entre beneficio y riesgo del uso clínico de tolperisona es negativa.

El CHMP mantenía sus dudas acerca de la eficacia (indicación terapéutica y dosis óptima diaria), la seguridad (interacciones farmacológicas), las propiedades farmacocinéticas y el alcance del uso de la tolperisona.

El CHMP opina que las respuestas del TAC a las preguntas planteadas no son suficientes para respaldar la solicitud de USC para Myderison.

## **MOTIVOS DE LA DENEGACIÓN**

El CHMP consideró que no se ha demostrado el uso “suficientemente comprobado” de Myderison, de conformidad con el artículo 10(a) de la Directiva 2001/83/CE.

Considerando

- que la documentación presentada no es suficiente para cubrir todos los aspectos de la evaluación de la eficacia y la seguridad de la tolperisona, en particular para justificar la indicación terapéutica y la posología solicitadas;
- que el TAC no pudo explicar la relevancia de los datos FC presentados y que hacían referencia a un producto que no era Myderison;
- que no se incluyó información sobre las interacciones farmacológicas;
- que el TAC no ha sido capaz de demostrar claramente que la tolperisona se utiliza de forma generalizada,

el CHMP ha recomendado denegar la concesión de la autorización de comercialización para Myderison en los Estados miembros afectados y revocar la autorización de comercialización en los países en los que el producto está autorizado actualmente.