

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para

la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización (*formulaciones orales*)

y

revocación de las autorizaciones de comercialización (*formulaciones parenterales*)

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de productos que contienen tolperisona (ver Anexo I)

La tolperisona es un miorrelajante de acción central sintetizado por primera vez en 1956, y usado en la práctica clínica desde la década de los 60. Aún no se conoce en su totalidad el mecanismo exacto de acción. Posee una elevada afinidad por el tejido nervioso, alcanzando sus concentraciones máximas en el tronco encefálico, la médula espinal y el tejido nervioso periférico. La estructura química de la tolperisona es similar a la de la lidocaína y, al igual que la lidocaína, la tolperisona estabiliza las membranas. La tolperisona reduce el influjo de sodio a través de la membrana nerviosa aislada de forma dependiente de la dosis y, en consecuencia, disminuye la amplitud y la frecuencia de los potenciales de acción. Además, se han demostrado efectos inhibidores sobre los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, lo que indica que la tolperisona podría reducir también la liberación del transmisor además de su efecto estabilizante de la membrana. La tolperisona ejerce su acción a 3 niveles:

- Nivel periférico - estabiliza la membrana de las neuronas y consecuentemente suprime la amplitud y frecuencia de los potenciales de acción. Es capaz de inhibir la patología del impulso periférico inducida por el dolor, que desencadenaría diversos reflejos motores o vegetativos que aumentarían el tono muscular.
- Nivel centromedular - la tolperisona reduce a nivel fisiológico la actividad aumentada del reflejo monosináptico y polisináptico, de forma dependiente de la dosis. Este efecto ha quedado bien demostrado en diversos modelos animales.
- Nivel centrorreticular - Un desequilibrio entre el control facilitador e inhibidor supraespinales también puede potenciar la actividad refleja y aumentar el tono muscular. La tolperisona reduce la facilitación reticulomedular en el tronco encefálico y ha resultado eficaz en el alivio de la rigidez gamma experimental de origen reticular.

Los productos que contienen tolperisona están actualmente aprobados en los siguientes países de la UE: Bulgaria, Chipre, República Checa, Alemania, Hungría, Letonia, Lituania, Polonia, Rumanía y Eslovaquia.

Las siguientes indicaciones están aprobadas en al menos un Estado miembro (el texto específico de la indicación puede variar entre los distintos productos):

- Tratamiento agudo o crónico de la hipertonia y espasticidad de los músculos esqueléticos debidas a trastornos neurológicos orgánicos
- Tratamiento de la hipertonia y espasticidad muscular asociadas a trastornos del aparato locomotor (p. ej., espondilosis, espondiloartrosis, síndromes cervicales y lumbares, artrosis de las articulaciones grandes)
- Rehabilitación tras una intervención quirúrgica ortopédica o traumatológica
- Tratamiento de enfermedades vasculares obliterantes y síndromes debidos a una innervación vascular alterada (p. ej., acrocianosis, disbasia angioneurótica intermitente)
- Enfermedad de Little (diplejía espástica infantil) y otras encefalopatías acompañadas de distonía

El 15 de julio de 2011, Alemania inició un procedimiento de arbitraje en virtud del artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE. Alemania consideró que las numerosas notificaciones sobre reacciones de hipersensibilidad recibidas después de la autorización indican un problema de seguridad, no compensado por las escasas pruebas demostrativas de la eficacia. Por tanto, se solicitó al CHMP que emitiera un dictamen sobre si deberían mantenerse, modificarse, suspenderse o retirarse las

autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen tolperisona y denominaciones asociadas.

Eficacia clínica

Tratamiento de la hipertonia de los músculos esqueléticos debida a trastornos neurológicos orgánicos

Esta indicación está respaldada principalmente por el estudio Stamenova (2005), de una calidad aceptable. En este estudio controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico se demostró la eficacia de la tolperisona en el tratamiento sintomático de pacientes con espasticidad secundaria a un ictus cerebral.

La escala de Ashworth usada en este estudio es un instrumento validado aceptado generalmente para la evaluación clínica del grado de espasticidad. La mejora media en la puntuación de Ashworth observada en el estudio Stamenova fue del 32% en la población ITT (por intención de tratar) general y del 42% en el subgrupo de pacientes tratados con 300-450 mg/día). Van Denburg et al. (2008) constataron un cambio del 33% en la escala de Ashworth, que correspondió a un cambio de 1 punto en la valoración global del médico en pacientes con espasticidad secundaria a un ictus, lo que confirma su importancia clínica. La mejor puntuación en la escala Ashworth estuvo acompañada de una diferencia estadísticamente significativa en la evaluación global de la eficacia por parte del investigador favorable a la tolperisona. Otros parámetros secundarios funcionales (como el índice de Barthel modificado (que evalúa las actividades de la vida cotidiana), la capacidad para realizar actividades cotidianas y resistencia de marcha) favorecieron sistemáticamente a la tolperisona frente a placebo. El promedio de la distancia máxima de marcha en 2 minutos en la visita final fue de unos 70 metros en el grupo de la tolperisona y de 40 metros en el grupo de placebo.

En el estudio Stamenova la dosis administrada a los pacientes pudo ajustarse hasta 900 mg diarios, por lo que sólo un subgrupo (35%) de pacientes con tolperisona recibió una dosis correspondiente al intervalo posológico aprobado actualmente en el RCP (150-450 mg). Sin embargo, los resultados de la eficacia en el subgrupo tratado con una dosis diaria de tolperisona de un máximo de 450 mg/día correspondieron a los resultados de la población ITT total. En conclusión, el estudio Stamenova puede considerarse un estudio positivo, cuyos resultados demuestran el efecto clínicamente significativo de la tolperisona en el tratamiento de pacientes con espasticidad secundaria a un ictus.

Por el contrario, el estudio Avigen AV650-018 (2007), finalizado prematuramente, no logró demostrar ningún efecto en la población de esclerosis múltiple. Los resultados del análisis intermedio indicaron que no logró alcanzar significación estadística en ninguno de los criterios de valoración de la eficacia evaluados.

En el estudio Feher (1985) se usó la escala de Rivermead, que ha demostrado una gran validez y fiabilidad en la evaluación de la función motora en pacientes que han sufrido un ictus. Aunque para verificar la integridad del ensayo es difícil interpretar los resultados por la falta de un grupo controlado con placebo, este estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con un fármaco activo ofrece evidencias de la eficacia de la tolperisona en la mejora de la movilidad en pacientes con espasticidad secundaria a trastornos neurológicos.

En el estudio Melka (1997), la reducción de la miotonía (medida con la escala de Ashworth) estuvo acompañada de una mejora coherente de los parámetros funcionales indicativa de su relevancia clínica. No obstante, sólo incluyó a pacientes con espasticidad secundaria a neurolatirismo. El neurolatirismo afecta predominantemente a varones jóvenes en tiempos de hambruna y generalmente no se produce en países europeos, por lo que es cuestionable generalizar los resultados del estudio a la indicación existente. El estudio Melka sólo puede considerarse una prueba evidente de la eficacia en el tratamiento de la espasticidad debida a enfermedades neurológicas.

En su conjunto, los datos existentes indican un efecto modesto de la tolperisona en el tratamiento de la espasticidad debida a trastornos neurológicos. Es importante resaltar que los signos de eficacia se basan primordialmente en los resultados del estudio Stamenova, que sólo incluye pacientes con espasticidad secundaria a un ictus.

Tratamiento de la hipertonía y espasticidad muscular asociadas a trastornos del aparato locomotor

En el único estudio sobre esta indicación, en el que se demostró la superioridad de la tolperisona frente a placebo como objetivo principal (Pratzel 1995), esto se logró incorporando un nuevo parámetro en la fórmula de cálculo que no estaba predefinido, si no que más bien se introdujo en el análisis de eficacia retrospectivo. Para demostrar la eficacia derivada del estudio es necesario realizar de antemano la validación de nuevos parámetros. Además, la mejora del umbral del dolor por presión no estuvo acompañada de la correspondiente mejora de la movilidad de los pacientes. Por tanto, no es plausible cómo pudo traducirse la reducción de un umbral del dolor por presión desencadenado en un efecto clínicamente relevante en pacientes con espasmo muscular reflejo doloroso.

El estudio Struck 2002 no logró demostrar una mejora significativa del criterio principal de valoración, y los dos parámetros secundarios en los que pudo observarse una mejora estadísticamente significativa eran subjetivos, y no se consideran clínicamente importantes, ya que no estuvieron acompañados de las mejoras pertinentes de los parámetros clínicamente relevantes como intensidad del dolor, dolor con el movimiento y motilidad. El estudio Struck 2004 tampoco logró demostrar una mejora significativa del criterio principal de valoración. Además, todos los pacientes iniciaron el tratamiento con dosis superiores a las aprobadas. Por último, el estudio Hodinka 2001 tampoco logró demostrar una diferencia importante del criterio principal de valoración, y la única diferencia significativa pasajera observada fue en la escala de Roland-Morris sobre incapacidad en el día 7, desapareciendo en el día 14.

Por ende, puede concluirse que de los 4 estudios principales sobre esta indicación, disponibles después de la concesión de la autorización de comercialización inicial, uno de ellos presenta deficiencias sustanciales y los otros 3 no lograron demostrar un efecto sobre la variable de eficacia.

Rehabilitación tras una intervención quirúrgica ortopédica o traumatológica

Los datos existentes sobre esta indicación provienen de dos estudios de observación (1986 y 1989) en 166 pacientes a los que se administraron diariamente 450 mg de tolperisona durante varias semanas. En ambos estudios, la tolperisona se administró a una población muy heterogénea como parte de un programa de rehabilitación, por lo que no es posible diferenciar el efecto de la tolperisona del efecto de otras intervenciones, por lo que estos datos no demuestran la eficacia en esta indicación particular.

Tratamiento de enfermedades vasculares ocliterantes y síndromes debidos a una innervación vascular alterada

Existe muy poca información sobre la eficacia de la tolperisona en esta indicación. No existen estudios conforme a la BPC, hay 1 estudio controlado con fármaco activo y unos cuantos estudios de observación. El estudio controlado con fármaco activo fue abierto, se usó pentoxifilina como control y participaron 70 pacientes.

Enfermedad de Little y otras encefalopatías acompañadas de distonía

Existe muy poca información sobre la eficacia de la tolperisona en esta indicación. Los únicos estudios existentes son de naturaleza observacional, se realizaron en una población heterogénea y contienen una información muy escasa.

Formulación parenteral

En varios estudios se usó la formulación parenteral. En su mayoría son de observación y la documentación sobre ellos es muy escasa. Los únicos estudios controlados con placebo a doble ciego identificados en los que se usó tolperisona parenteral y que tienen unos patrones metodológicos aceptables se realizaron en indicaciones en las que no se ha demostrado su eficacia, que nunca han sido aprobadas para el producto o que incluyeron sólo un número muy pequeño de pacientes para la indicación en cuestión. No se presentaron datos que respaldaran las recomendaciones posológicas.

Seguridad clínica

Aunque no se notificó ningún caso mortal de hipersensibilidad, cerca del 10% de todos los casos notificados con tolperisona se consideraron potencialmente mortales. Las reacciones de hipersensibilidad constituyen más de la mitad de las notificaciones espontáneas en la base de datos de los autores, seguido de acontecimientos adversos (AA) de los SOC (Clasificación de órganos del sistema) «Trastornos gastrointestinales», «Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración» y «Trastornos del sistema nervioso». El análisis de las notificaciones espontáneas indica que las reacciones de hipersensibilidad son más frecuentes en mujeres, en pacientes con una enfermedad alérgica previa o actual o en los que usan AINE u otros analgésicos concomitantemente. La relación causal con la tolperisona se evaluó como al menos posible en el 90% de todas las reacciones de hipersensibilidad.

Existe discrepancia entre los modelos de las notificaciones espontáneas y las notificaciones de los estudios. A pesar de que en los estudios presentados sólo existió un número pequeño de notificaciones de reacciones de hipersensibilidad, suponen más de la mitad de todas las notificaciones espontáneas. La hipersensibilidad puede ser un acontecimiento importante, habiéndose notificado casos de reacciones anafilácticas/choque anafiláctico. La información del producto actualmente aprobada no parece reflejar o comunicar adecuadamente el riesgo a los pacientes para poder detectar precozmente los signos de hipersensibilidad. También se advierte que el índice de notificación en Alemania parece ser significativamente superior al calculado a través de la base de datos del TAC.

Se desconoce el mecanismo de hipersensibilidad relacionada con la tolperisona. Entre las hipótesis figura la presencia de los metabolitos de la tolperisona en forma de haptenos, que activan el sistema inmunitario del paciente modificando covalentemente las proteínas, o la similitud estructural con el anestésico local lidocaína.

Debido a la falta de datos adecuados no pueden extraerse conclusiones firmes sobre la influencia de la función renal o hepática, aunque los datos existentes no suscitan ningún problema.

Se resaltó que la información del Resumen de las características del producto relativa a las interacciones, los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas y los efectos de los alimentos sobre los parámetros farmacocinéticos no reflejaba los últimos datos existentes. También se recalcó que no todos los productos mencionaban los acontecimientos adversos confusión e hiperhidrosis en la información del producto y que esto debe ser armonizado.

Es bien sabido que el perfil de seguridad de un producto puede variar según la formulación. Sin embargo, puesto que la hipersensibilidad es una característica del principio activo más que de la formulación, también son importantes para la formulación parenteral los problemas identificados con las formulaciones orales. Se solicitó a la compañía que ostenta estas autorizaciones de comercialización que remitiese todos los datos existentes que respaldasen las recomendaciones sobre su seguridad y posología, aunque no se presentaron datos relevantes para la evaluación pues el propio titular de la autorización de comercialización concluyó que los datos no son suficientes para determinar que los beneficios superan a los riesgos y propuso la revocación de las autorizaciones de comercialización para las formulaciones parenterales.

Conclusión general

El CHMP tuvo en cuenta todos los datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia de la tolperisona.

Aunque no se notificó ningún caso mortal de hipersensibilidad, cerca del 10% de todos los casos notificados con tolperisona se consideraron potencialmente mortales. Las reacciones de hipersensibilidad constituyen más de la mitad de las notificaciones espontáneas en la base de datos de los autores, seguido de acontecimientos adversos (AA) de los SOC «Trastornos gastrointestinales», «Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración» y «Trastornos del sistema nervioso». El análisis de las notificaciones espontáneas indica que las reacciones de hipersensibilidad son más frecuentes en mujeres, en pacientes con una enfermedad alérgica previa o actual o en los que usan AINE u otros analgésicos concomitantemente. Una relación causal con la tolperisona se evaluó como al menos posible en el 90% de todas las reacciones de hipersensibilidad.

Existe discrepancia entre los modelos de las notificaciones espontáneas y las notificaciones de los estudios. A pesar de que en los estudios presentados sólo se constató un número pequeño de notificaciones de reacciones de hipersensibilidad, suponen más de la mitad de todas las notificaciones espontáneas. La hipersensibilidad puede ser un acontecimiento significativo, habiéndose notificado casos de reacciones anafilácticas/choque anafiláctico. La información del producto actualmente aprobada no parece reflejar o comunicar adecuadamente el riesgo a los pacientes para poder detectar precozmente los signos de hipersensibilidad. También se advierte que el índice de notificación en Alemania parece ser significativamente superior al calculado a través de la base de datos del TAC.

Debido a la falta de datos adecuados, no pueden extraerse conclusiones firmes sobre la influencia de la función renal o hepática, aunque los datos existentes no suscitan ninguna reserva.

Se desconoce el mecanismo de hipersensibilidad relacionada con la tolperisona. Entre las hipótesis se incluyen la similitud estructural con el anestésico local lidocaína, por lo que en la información sobre el producto debe describirse de forma coherente el riesgo de reacciones cruzadas. También debe actualizarse la información sobre el producto, de forma que todos los productos contengan información congruente y actualizada sobre las interacciones, los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, los efectos de los alimentos sobre la biodisponibilidad, la influencia de la función renal o hepática y las reacciones adversas.

En cuanto a la eficacia, el conjunto de datos existentes indica un modesto efecto de la tolperisona en el tratamiento de la espasticidad debida a trastornos neurológicos, pero es importante resaltar que las evidencias se basan principalmente en los resultados del estudio Stamenova, que sólo incluyó pacientes con espasticidad secundaria a un ictus.

También se dispone de estudios relevantes en la indicación locomotora, no logrando demostrar la mayor parte de ellos la eficacia del producto. El único estudio sobre esta indicación con un desenlace positivo presenta deficiencias metodológicas importantes que no permiten extraer una conclusión sobre la eficacia del producto.

En cuanto a las demás indicaciones (rehabilitación tras una intervención quirúrgica ortopédica o traumatológica, tratamiento de enfermedades vasculares ocluyentes y síndromes debidos a una innervación vascular alterada y enfermedad de Little y otras encefalopatías acompañadas de distonía), las evidencias de la eficacia son extremadamente limitadas y se basan primordialmente en estudios pequeños con un diseño inadecuado y realizados en una población heterogénea. Por tanto, se considera que no se ha demostrado la eficacia en estas indicaciones. En este sentido, el CHMP se apercibió del hecho de que el titular de la autorización de comercialización de los productos para los que se aprobaron estas indicaciones concluyó que las pruebas que evidencian la eficacia son insuficientes para compensar los riesgos asociados al producto y propusieron eliminar las indicaciones.

Según todos los datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia de la tolperisona, el CHMP consideró que el riesgo de hipersensibilidad es más importante de lo que se había observado con anterioridad, y que, en consecuencia, los efectos clínicos beneficiosos demostrados sólo superarían a los riesgos en la indicación restringida de *tratamiento sintomático de la espasticidad secundaria a un ictus en adultos*.

Es bien sabido que el perfil de seguridad de un producto puede variar según la formulación. Sin embargo, puesto que la hipersensibilidad es una característica del principio activo más que de la formulación, también son importantes para la formulación parenteral los problemas identificados con las formulaciones orales. Se solicitó a la compañía que ostenta estas autorizaciones de comercialización que remitiese todos los datos existentes que respaldasen las recomendaciones sobre su seguridad y posología, aunque no se presentaron datos relevantes para la evaluación pues el propio titular de la autorización de comercialización concluyó que los datos no son suficientes para determinar que los beneficios superan a los riesgos y propuso la revocación de las autorizaciones de comercialización para las formulaciones parenterales.

El CHMP apoyó una comunicación, es decir, una «Comunicación directa al profesional sanitario (DHPC)» para comunicarle el desenlace de la presente revisión.

Relación riesgo/beneficio

El Comité concluyó que la relación riesgo/beneficio de las formulaciones orales que contienen tolperisona es positiva en condiciones normales de uso sólo en el tratamiento sintomático de la espasticidad secundaria a un ictus en adultos, sujeta a los cambios acordados en la información del producto.

El Comité también concluyó que la relación riesgo/beneficio de las formulaciones parenterales que contienen tolperisona no es positiva, y recomienda la revocación de las correspondientes autorizaciones de comercialización.

Procedimiento de revisión

Conforme con el dictamen y las recomendaciones adoptadas por el CHMP durante la reunión del CHMP en junio de 2012, se recibieron solicitudes de revisión de Gedeon Richter PLC y PP Nature Balance Lizenz GmbH, ya que consideraron que existen datos suficientes que respaldan la eficacia en la indicación «*Tratamiento de la hipertonia muscular y espasticidad muscular asociadas a trastornos del aparato locomotor*». El TAC también discrepó de la evaluación del CHMP sobre el perfil de seguridad de tolperisona. Gedeon Richter PLC propuso limitar la indicación a «*Tratamiento a corto plazo de la espasticidad muscular en pacientes adultos con lumbalgia no específica aguda*», con una duración máxima del tratamiento de 7 días.

Por ello, el CHMP reevaluó los datos existentes sobre la eficacia en la indicación correspondiente. En concreto, el CHMP reevaluó 4 análisis agrupados (Alken-2005, Farkas-2011, Varga-2011a y Varga-2011b) de estudios clínicos aleatorizados (Pratzel 1995, Struck 2002 y Struck 2004) y solicitó al Grupo de trabajo de Bioestadística (BSWP) que diera su punto de vista sobre los datos de los análisis agrupados. Considerada la evaluación del BSWP, el CHMP concluyó que existen reservas importantes sobre la idoneidad de la metodología estadística aplicada a los análisis agrupados, principalmente por qué se habían basado en modelos de efectos fijos en presencia de una evidente heterogeneidad, pero, sobre todo, por qué los principales motivos para la denegación de la evidencia están relacionados con la falta de cumplimiento de los criterios importantes detallados en el documento *Puntos a considerar del CHMP* (CPMP/EWP/2330/99). Por tanto, el CHMP consideró que ninguno de los análisis agrupados presentados respalda la eficacia de la tolperisona en la indicación «*Tratamiento de la hipertonia muscular y espasticidad muscular asociadas a trastornos del aparato locomotor*» ni en la indicación limitada propuesta.

El CHMP también consultó a su Grupo de Asesoramiento Científico sobre Neurología (SAG). El SAG declaró que no consideraba que los resultados de los 4 análisis agrupados respaldaran la eficacia de la tolperisona. Globalmente, el SAG consideró que los análisis no se habían realizado correctamente y que los datos presentados no permitían evaluar la forma en que se habían considerado las diversas características de las poblaciones y de los tratamientos a la hora de realizar los análisis. El SAG también consideró que no es posible extraer conclusión alguna sobre la eficacia de la tolperisona ni

identificar subgrupos de pacientes específicos que pudieran obtener un efecto beneficioso del tratamiento con tolperisona comparado con otros tratamientos.

El CHMP también tuvo en cuenta un metanálisis realizado recientemente y presentado en la aclaración oral en octubre de 2012, aunque planteó algunas reservas en cuanto a la metodología de los análisis y la calidad de los estudios individuales incluidos y concluyó finalmente que este metanálisis no suponía un respaldo complementario a la eficacia de la tolperisona. El CHMP también consideró la propuesta del TAC de realizar un estudio clínico para recoger más pruebas sobre la eficacia de la tolperisona en la indicación propuesta limitada de lumbalgia, como un compromiso posterior al procedimiento de arbitraje, además del borrador relativo a la sinopsis del estudio. Sin embargo, el Comité consideró que el estudio propuesto era inadecuado para ofrecer pruebas concluyentes sobre la posible eficacia de la tolperisona en la indicación propuesta, en concreto, por la corta duración de tratamiento propuesta.

En cuanto a la seguridad de la tolperisona, el CHMP valoró los datos de seguridad existentes y mantuvo sus conclusiones anteriores de que existía riesgo de reacciones de hipersensibilidad asociadas a la tolperisona, basándose en datos que demostraron que el 10% de todos los casos notificados de hipersensibilidad se consideró potencialmente mortal. La relación causal con la tolperisona se valoró como posible en al menos el 90% de todas las reacciones de hipersensibilidad.

Respaldado por todos los datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia de tolperisona y teniendo en cuenta los dictámenes del BSWP y del SAG, el CHMP confirmó su conclusión inicial de que el riesgo de hipersensibilidad es más importante que el identificado con anterioridad en el momento de la primera autorización de comercialización y que, en consecuencia, los riesgos de la tolperisona superan a los beneficios en la indicación «*Tratamiento de la hipertensión muscular y espasticidad muscular asociadas a trastornos del aparato locomotor*» así como en la indicación limitada propuesta «*Tratamiento a corto plazo de la espasticidad muscular en pacientes adultos con lumbalgia no específica aguda*».

Por tanto, el Comité concluyó que la relación riesgo/beneficio de las formulaciones que contienen tolperisona en condiciones normales de uso es positiva únicamente para el tratamiento sintomático de la espasticidad secundaria a ictus en adultos, sujeto a los cambios acordados en la información sobre el producto.

Motivos para la modificación de los términos/revocación de la autorización de comercialización

Considerando que

- el Comité consideró que el riesgo de reacciones de hipersensibilidad es más importante de lo identificado con anterioridad.
- el Comité es de la opinión que las evidencias de la eficacia clínicamente significativa de la tolperisona en las indicaciones actualmente aprobadas son muy limitadas, por lo que el riesgo identificado es superior al posible beneficio para los pacientes en estas indicaciones.
- el Comité también es de la opinión que existen evidencias de la eficacia clínicamente significativa de la tolperisona en el tratamiento sintomático de la espasticidad secundaria a un ictus en adultos.
- el Comité consideró, por tanto, que la relación riesgo/beneficio de las formulaciones orales que contienen tolperisona en condiciones normales de uso:
 - es positiva para tratamiento sintomático de la espasticidad secundaria a un ictus en adultos.
 - no es positiva para el tratamiento de la hipertensión y espasticidad muscular asociadas a trastornos del aparato locomotor.

- no es positiva para la rehabilitación tras una intervención quirúrgica ortopédica o traumatológica.
- no es positiva para el tratamiento de enfermedades vasculares ocliterantes ni de síndromes debidos a una innervación vascular alterada.
- no es positiva para la enfermedad de Little y otras encefalopatías acompañadas de distonía.
- El Comité también concluyó que, en ausencia de datos relevantes que respalden la eficacia a las dosis recomendadas aprobadas, el riesgo de hipersensibilidad identificado supera el posible efecto beneficioso de las formulaciones parenterales que contienen tolperisona.

En consecuencia, el Comité concluyó que la relación riesgo/beneficio de las formulaciones orales que contienen tolperisona es positiva en condiciones normales de uso sólo en el tratamiento sintomático de la espasticidad secundaria a un ictus en adultos, teniendo en cuenta los cambios acordados en la información del producto.

El Comité también concluyó que la relación riesgo/beneficio de las formulaciones parenterales que contienen tolperisona no es positiva, y recomienda la revocación de las correspondientes autorizaciones de comercialización.

Por tanto, conforme al artículo 32(4)(d) de la Directiva 2001/83/CE, el CHMP recomendó:

- La modificación de las condiciones de autorización de comercialización para las formulaciones orales de los medicamentos citados en el Anexo I, para los que se establecen las secciones relevantes del Resumen de las características del producto y del prospecto en el Anexo III.
- La revocación de la autorización de comercialización de las formulaciones parenterales de los medicamentos citados en el Anexo I.

Las condiciones que afectan a las autorizaciones de comercialización se reseñan en el Anexo IV.

Las posiciones discrepantes a este dictamen figuran adjuntas.