

## **Bilaga II**

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning  
(*orala formuleringar*)**

**och**

**återkallande av godkännandena för försäljning (*parenterala formuleringar*)**

## Vetenskapliga slutsatser

### Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av läkemedel som innehåller tolperison (se bilaga I)

Tolperison är ett centralverkande muskelavslappnande medel som tillverkades för första gången 1956 och som har använts i klinisk praxis sedan 1960-talet. Den exakta verkningsmekanismen är inte helt känd. Det har en hög affinitet för nervvävnad, och når sina högsta koncentrationer i hjärnstammen, ryggmärgen och den perifera nervvävnaden. Tolperisons kemiska struktur liknar lidokains och liksom lidokain har tolperison membranstabiliserande effekter. Tolperison minskar inflödet av natrium genom det isolerade nervmembranet på ett dosberoende sätt så att nervimpulsernas amplitud och frekvens reduceras. Hämmande effekter på spänningsberoende  $Ca^{2+}$  kanaler har även påvisats, vilket innebär att tolperison utöver sin membranstabiliserande effekt också skulle kunna minska frisättningen av transmittor. Tolperison utövar sin effekt på 3 nivåer:

- Perifer nivå – stabiliserar nervcellernas membran, och undertrycker därigenom nervimpulsernas amplitud och frekvens. Det förmår hämma det smärtorsakade patologiska perifera impulstillståndet som kan starta olika motoriska och vegetativa reflexer som leder till ökad muskeltonus.
- Central-ryggmärgsnivå – tolperison reducerar den förhöjda mono- och polysynaptiska reflexaktiviteten på ett dosberoende sätt till fysiologisk nivå. Detta har grundligt påvisats i flera djurmodeller.
- Central-retikulär nivå – En obalans mellan supraspinal facilitatorisk och inhibitorisk kontroll kan även leda till förstärkt reflexaktivitet och ökad muskeltonus. Tolperison reducerar den retikulo-spinala facilitationen i hjärnstammen och har befunnits vara effektivt vid lindring av experimentell gamma-rigor av retikulärt ursprung.

Läkemedel som innehåller tolperison är för närvarande godkända i följande EU-länder: Bulgarien, Cypern, Lettland, Litauen, Polen, Rumänien, Slovakien, Tjeckien, Tyskland och Ungern.

Följande indikationer har godkänts i minst en medlemsstat (indikationens specifika ordalydelse kan variera från läkemedel till läkemedel):

- Akut eller kronisk behandling av patologiskt förhöjd skelettmuskeltonus vid organiska neurologiska tillstånd
- Behandling av muskulär hypertonicitet och muskelspasmer förknippade med sjukdomar i rörelseapparaten (t.ex. spondylos, spondylartros, cervikala och lumbala syndrom, artros i stora leder)
- Rehabilitering efter ortopedkirurgiska ingrepp och traumakirurgi
- Behandling av oblitererande kärlsjukdomar samt syndrom till följd av skadad kärlinnervation (t.ex. acrocyanos, dysbasia angioneurotica intermittens)
- Littles sjukdom (diplegia spastic infantilis) och andra encefalopatier åtföljda av dystoni

Den 15 juli 2011 inledde Tyskland ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG. Tyskland fann att de många rapporterna om överkänslighetsreaktioner som mottagits under fasen efter godkännandet tyder på ett säkerhetsproblem som inte balanseras av de begränsade bevisen på effekt. CHMP ombads därför att avge ett yttrande om huruvida godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller tolperison, och associerade namn, bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller dras in.

## Klinisk effekt

### ***Behandling av patologiskt förhöjd skelettmuskeltonus vid organiska neurologiska tillstånd***

Denna indikation stöds främst av Stamenova-studien (2005), vars kvalitet är godtagbar. Vid denna randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, multicenterstudie har effekten av tolperison påvisats vid symtomatisk behandling av patienter med spasticitet efter cerebral stroke.

Ashworth-skalan som användes vid denna studie är ett godkänt instrument och allmänt accepterat för klinisk utvärdering av spasticitetsgraden. Den genomsnittliga förbättringen i Ashworth-poäng som sågs i Stamenova-studien var 32 procent i den totala ITT-populationen (intention-to-treat) och 42 procent i undergruppen av patienter som fick 300–450 mg/dag. Van Denburg et al. (2008) har funnit att 33 procents förändring i Ashworth-skalan motsvarar 1 poängs förändring i PGA-poäng (Physician's Global Assessment) hos patienter med spasticitet efter stroke, vilket är ett tecken på klinisk relevans. Förbättringen i Ashworth-skalan åtföljdes av en statistiskt signifikant skillnad i prövarens totala effektbedömning till tolperisons fördel. Andra funktionella sekundära parametrar (dvs. modifierat Barthel-index (som bedömer aktiviteter i det dagliga livet), förmåga att utföra rutinmässiga aktiviteter, samt uthållighet vid gång) gynnade konsekvent tolperison framför placebo. Genomsnittligt maximalt gångavstånd under 2 minuter vid sista besöket var cirka 70 meter i tolperison-gruppen och 40 meter i placebogruppen.

I Stamenova-studien kunde patienter titreras upp till 900 mg per dag, varför endast en undergrupp (35 procent) av tolperison-patienter behandlades inom det dosintervall som just nu är godkänt i produktresumén (150–450 mg). Effekteresultaten i den undergrupp som behandlades med en daglig tolperison-dos på upp till 450 mg/dag överensstämde dock med resultaten i hela ITT-populationen. Sammanfattningsvis kan Stamenova-studien betraktas som en positiv studie, vars resultat tyder på en kliniskt relevant effekt av tolperison vid behandling av patienter med spasticitet efter stroke.

Som kontrast lyckades inte den i förtid avbrutna Avigen-studien AV650-018 (2007) påvisa någon effekt i multipel skleros-populationen. Enligt delanalysens resultat lyckades den inte uppnå statistisk signifikans i något av de utvärderade effektmåtten.

Feher-studien (1985) använde Rivermead-skalan, som har uppvisat hög validitet och tillförlitlighet vid bedömning av motorisk funktion hos strokepatienter. Trots att resultaten är svåra att tolka genom bristen på en placebokontrollgrupp för verifiering av analysens integritet, ger denna randomiserade, dubbelblinda, aktivt kontrollerade studie stödande bevis för tolperisons effekt vad gäller förbättrad rörlighet hos patienter med spasticitet till följd av neurologiska tillstånd.

I Melka-studien (1997) åtföljdes reduceringen av muskeltonus (uppmätt genom Ashworth-skalan) av en konsekvent förbättring i funktionsparametrar som är ett tecken på klinisk relevans. Här ingick dock endast patienter med spasticitet orsakad av neurolatyrism. Neurolatyrism drabbar främst yngre vuxna män under svältperioder och förekommer vanligtvis inte i de europeiska länderna, varför generaliseringen av studieresultaten för den befintliga indikationen är tveksam. Melka-studien kan bara beaktas för tillhandahållande av stödande bevis på effekt vid behandling av spasticitet orsakad av neurologiska tillstånd.

Tillsammans tyder den befintliga uppsättningen data på en måttlig effekt av tolperison vid behandling av spasticitet orsakad av neurologiska tillstånd. Det är viktigt att notera att bevisen på effekt främst bygger på resultaten av Stamenova-studien, som endast omfattade patienter med spasticitet efter stroke.

### ***Behandling av muskulär hypertonicitet och muskelspasmer förknippade med sjukdomar i rörelseapparaten***

I den enda studien vid denna indikation där tolperison befanns vara överlägset placebo i det primära resultatet (Pratzel 1995) uppnåddes detta genom en ny parameter i beräkningsformeln som inte var bestämd i förväg utan istället infördes i effektanalysen i efterhand. Validering av nya parametrar behöver göras i förhand om bevis på effekt ska kunna utvinnas ur en studie. Dessutom åtföljdes inte förbättring i PPT av en motsvarande förbättring i patienternas rörlighet. Det är därför inte plausibelt att reduceringen av utlöst PPT skulle ha överförts till en kliniskt relevant effekt hos patienter med smärtsam reflexmässig muskelspasm.

Struck 2002-studien lyckades inte påvisa någon signifikant förbättring av det primära effektmåttet, och de två sekundära parametrarna där en statistiskt signifikant förbättring kunde ses är subjektiva och anses inte kliniskt meningsfulla då de inte åtföljdes av proportionella förbättringar av kliniskt relevanta parametrar såsom smärtintensitet, smärta vid rörelse och rörlighet. Inte heller Struck 2004-studien lyckades påvisa någon signifikant förbättring av det primära effektmåttet. Dessutom startade alla patienter med doser som överskred den godkända dosen. Slutligen lyckades inte heller Hodinka 2001-studien påvisa någon relevant skillnad av det primära effektmåttet, och den enda noterade övergående signifikanta skillnaden var i Roland-Morris Disability-skalan på dag 7, vilken försvann på dag 14.

Detta leder till slutsatsen att av de fyra huvudstudierna vid denna indikation, som blev tillgängliga efter beviljandet av det första godkännandet för försäljning, är en studie behäftad med betydande brister samtidigt som de återstående tre inte lyckades påvisa någon effekt på effektresultatet.

### ***Rehabilitering efter ortopedisk kirurgi och traumakirurgi***

De tillgängliga uppgifterna om denna indikation är hämtade från två observationsstudier (1986 och 1989) med sammanlagt 166 patienter, där 450 mg tolperison gavs dagligen under några veckor. I båda studierna gavs tolperison till en mycket heterogen population som del av ett rehabiliteringsprogram, och det är därför inte möjligt att isolera tolperisons effekt från effekten av andra ingrepp, varför dessa data inte stödjer bevisen på effekt vid just denna indikation.

### ***Behandling av oblitererande kärlsjukdomar samt syndrom till följd av skadad kärlinnervation***

Endast mycket begränsad information om tolperisons effekt finns vid denna indikation. Det finns inga studier som har utförts i enlighet med god klinisk sed, och bara en aktivt kontrollerad prövning och några observationsstudier. Den aktivt kontrollerade prövningen var öppen, använde pentoxyfyllin som kontroll och omfattade sammanlagt 70 patienter.

### ***Littles sjukdom och andra encefalopatier åtföljda av dystoni***

Endast mycket begränsad information om tolperisons effekt finns vid denna indikation. De enda befintliga studierna är av observationstyp, utfördes i en heterogen population och innehåller extremt begränsad information.

### ***Parenteral formulering***

Det finns några studier där parenteral formulering användes. Dessa är främst observationsstudier med extremt begränsad dokumentation tillgänglig. De enda identifierade dubbelblinda, placebokontrollerade studierna där parenteralt tolperison har använts och som har godtagbara metodologiska normer, utfördes vid indikationer där ingen effekt har påvisats, som aldrig godkänts för läkemedlet eller som endast omfattar ett mycket litet antal patienter vid den aktuella indikationen. Inga data lämnades in till stöd för doseringsrekommendationerna.

## Klinisk säkerhet

Även om det inte har rapporterats några fatala fall av överkänslighet, ansågs omkring 10 procent av samtliga rapporterade fall med tolperison vara livshotande. Överkänslighetsreaktioner står för över hälften av de spontana rapporterna i den ursprungliga databasen, följt av biverkningar från SOC (organsystemklass) magtarmkanalen, allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället, samt centrala och perifera nervsystemet. En analys av spontana rapporter tyder på att överkänslighetsreaktioner är vanligare hos kvinnor, patienter med tidigare eller pågående allergisk sjukdom eller dem som samtidigt tar NSAID eller andra smärtstillande medel. Ett orsakssamband med tolperison bedömdes som åtminstone möjligt i 90 procent av alla överkänslighetsreaktioner.

Det finns en avvikelse mellan mönstren av spontana rapporter och rapporterna från studierna. Även om det bara förekom ett fåtal rapporter om överkänslighetsreaktioner i de inlämnade studierna, står dessa för över hälften av alla spontana rapporter. Överkänslighet kan vara en signifikant händelse och fall av anafylaktiska reaktioner/anafylaktisk chock har rapporterats. Den för närvarande godkända produktinformationen verkar inte tillräckligt återspegla risken eller förmedla den till patienterna för att tecknen på överkänslighet ska kunna upptäckas i tid. Det noteras även att rapporteringsfrekvenserna i Tyskland verkar vara signifikant högre än dem som beräknats med hjälp av databasen tillhörande innehavaren av godkännande för försäljning.

Mekanismen för tolperison-relaterad överkänslighet är okänd. Till hypoteserna hör tolperison-metaboliter som i form av haptensbildningar aktiverar patientens immunsystem genom kovalent modifiering av protein, eller strukturell likhet med lokalbedövningsmedlet lidokain.

Till följd av bristen på adekvata data är det inte möjligt att dra några tydliga slutsatser om påverkan från njur- eller leverfunktionen, även om de befintliga uppgifterna inte ger anledning till oro.

Det noterades att informationen i produktresumén beträffande interaktioner, effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner och effekten av födan på farmakokinetiska parametrar inte återspeglade de senast tillgängliga uppgifterna. Det noterades även att inte alla läkemedel nämnde biverkningarna förvirring och hyperhidros i sina produktinformationer och att dessa bör harmoniseras.

Det är ett välkänt faktum att ett läkemedels säkerhetsprofil kan variera beroende på formuleringen. Men eftersom överkänslighet är ett kännetecken för den aktiva substansen snarare än för formuleringen är de fastställda farhågorna beträffande de orala formuleringarna också relevanta för den parenterala formuleringen. Företaget som innehar dessa godkännanden för försäljning ombads att lämna in alla befintliga data till stöd för dess säkerhets- och doseringsrekommendationer, dock utan att några relevanta data lämnades in för bedömning till följd av att innehavaren av godkännande för försäljning själv drog slutsatsen att uppgifterna är otillräckliga för att kunna avgöra att nyttan väger tyngre än riskerna och föreslog att godkännandena för försäljning av de parenterala formuleringarna skulle återkallas.

## Huvudsakliga slutsatser

CHMP har granskat samtliga tillgängliga data om säkerheten och effekten av tolperison.

Även om det inte har rapporterats några fatala fall av överkänslighet, ansågs omkring 10 procent av samtliga rapporterade fall med tolperison vara livshotande. Överkänslighetsreaktioner står för över hälften av de spontana rapporterna i den ursprungliga databasen, följt av biverkningar från organsystemklasserna magtarmkanalen, allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället, samt centrala och perifera nervsystemet. Efter analys av spontana rapporter verkar överkänslighetsreaktioner vara vanligare hos kvinnor, patienter med tidigare eller pågående allergisk sjukdom eller dem som samtidigt tar NSAID eller andra smärtstillande medel. Ett orsakssamband med tolperison bedömdes som åtminstone möjligt i 90 procent av alla överkänslighetsreaktioner.

Det finns en avvikelse mellan mönstren av spontana rapporter och rapporterna från studierna. Även om det bara förekom ett fåtal rapporter om överkänslighetsreaktioner i de inlämnade studierna, står dessa för över hälften av alla spontana rapporter. Överkänslighet kan vara en signifikant händelse och fall av anafylaktiska reaktioner/anafylaktisk chock har rapporterats. Den för närvarande godkända produktinformationen verkar inte tillräckligt återspegla risken eller förmedla den till patienterna för att tecknen på överkänslighet ska kunna upptäckas i tid. Det noteras även att rapporteringsfrekvenserna i Tyskland verkar vara signifikant högre än dem som beräknats med hjälp av databasen tillhörande innehavaren av godkännande för försäljning.

Till följd av bristen på adekvata data är det inte möjligt att dra några tydliga slutsatser om påverkan från njur- eller leverfunktionen, även om de befintliga uppgifterna inte ger anledning till oro.

Mekanismen för tolperison-relaterad överkänslighet är okänd. Till hypoteserna hör strukturell likhet med lokalbedövningsmedlet lidokain, varför risken för korsreaktioner måste konsekvent beskrivas i produktinformationen. Produktinformationen ska också uppdateras så att alla läkemedel har konsekvent och uppdaterad information om interaktioner, effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, effekten av födan på biotillgängligheten, påverkan från njur- eller leverfunktionen samt biverkningar.

På effektsidan tyder den befintliga uppsättningen data på en måttlig effekt av tolperison vid behandling av spasticitet orsakad neurologiska tillstånd, men det är viktigt att notera att bevisen på effekt främst bygger på resultaten av Stamenova-studien – som endast omfattade patienter med spasticitet efter stroke.

Relevanta studier finns också vid indikationen för rörelseapparaten, av vilka de flesta inte lyckades påvisa läkemedlets effekt. Den enda studien vid denna indikation med ett positivt resultat har betydande metodologiska brister som omöjliggör alla slutsatser om läkemedlets effekt.

För de återstående indikationerna (rehabilitering efter ortopedisk kirurgi och traumakirurgi, behandling av oblitererande kärlsjukdomar liksom syndrom till följd av skadad kärlinnervation, samt Littles sjukdom och andra encefalopatier åtföljda av dystoni) finns det extremt begränsade bevis på effekt, främst baserade på små studier med inadekvat utformning och omfattande en heterogen population. Effekten vid dessa indikationer anses därför inte vara styrkt. I detta hänseende noterade CHMP att innehavaren av godkännande för försäljning, som dessa indikationer har godkänts för, drog slutsatsen att bevisen på effekt inte räcker för att balansera riskerna i samband med läkemedlet och föreslog att indikationerna tas bort.

Efter att ha beaktat samtliga data som gjorts tillgängliga om säkerheten och effekten av tolperison fann CHMP att risken för överkänslighet är mer betydande än vad som tidigare fastställts och att den påvisade kliniska nyttan till följd av detta bara är större än riskerna vid den begränsade indikationen *symtomatisk behandling av spasticitet efter stroke hos vuxna*.

Det är ett välkänt faktum att ett läkemedels säkerhetsprofil kan variera beroende på formuleringen. Men eftersom överkänslighet är ett kännetecken för den aktiva substansen snarare än för formuleringen är de fastställda farhågorna beträffande de orala formuleringarna också relevanta för den parenterala formuleringen. Företaget som innehar dessa godkännanden för försäljning ombads att lämna in alla befintliga data till stöd för dess säkerhets- och doseringsrekommendationer, dock utan att några relevanta data lämnades in för bedömning till följd av att innehavaren av godkännande för försäljning själv drog slutsatsen att uppgifterna är otillräckliga för att kunna avgöra att nyttan är större än riskerna och föreslog att godkännandena för försäljning av de parenterala formuleringarna skulle återkallas.

CHMP godkände ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev) för att meddela resultatet av den aktuella granskningen.

### **Nytta-riskförhållande**

Kommittén drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för orala formuleringar som innehåller tolperison är positivt under normala användningsförhållanden endast vid symtomatisk behandling av spasticitet efter stroke hos vuxna, förutsatt att de avtalade ändringarna av produktinformationen beaktas.

Kommittén drog också slutsatsen att nytta-riskförhållandet för parenterala formuleringar som innehåller tolperison inte är positivt, och rekommenderar att motsvarande godkännanden för försäljning återkallas.

### **Efterföljande omprövning**

Efter att CHMP:s yttrande och rekommendationer antagits vid CHMP-mötet i juni 2012 mottogs begäran om efterföljande omprövning från Gedeon Richter PLC och PP Nature Balance Lizenz GmbH, då de ansåg att det finns tillräckliga uppgifter till stöd för effekten vid indikationen ”*behandling av muskulär hypertonicitet och muskelspasmer förknippade med sjukdomar i rörelseapparaten*”. Innehavaren invände även mot CHMP:s bedömning av tolperisons säkerhetsprofil. Gedeon Richter PLC föreslog att indikationen begränsas till ”*Kortvarig behandling av muskelspasmer hos vuxna patienter med akut ospecifik ländryggssmärta*”, med en maximal behandlingstid på 7 dagar.

CHMP genomförde därför en ny bedömning av de tillgängliga effektuppgifterna vid den aktuella indikationen. I synnerhet omprövade CHMP fyra poolade analyser (Alken-2005, Farkas-2011, Varga-2011a och Varga-2011b) av randomiserade kliniska prövningar (Pratzel 1995, Struck 2002 och Struck 2004) och begärde ett ställningstagande från Biostatistics Working Party (BSWP) beträffande de poolade analysuppgifterna. Efter att ha noterat bedömningen från BSWP drog CHMP slutsatsen att avsevärda invändningar kunde riktas mot lämpligheten hos den statistiska metod som använts för de poolade analyserna, främst för att den bygger på fasta effektmodeller i närvaro av uppenbara variationer, men i synnerhet för att huvudskälen till att uppgifterna avslogs var bristen på överensstämmelse med de centrala kriterierna i dokumentet *CHMP Points to consider* (CPMP/EWP/2330/99). Därför fann CHMP att ingen av de tillhandahållna poolade analyserna kan anses utgöra stöd för tolperisons effekt vid indikationen ”*behandling av muskulär hypertonicitet och muskelspasmer förknippade med sjukdomar i rörelseapparaten*” eller vid den föreslagna begränsade indikationen.

CHMP anlät även sin vetenskapliga rådgivande grupp. Den vetenskapliga rådgivande gruppen menade sig inte finna stöd för tolperisons effekt i de fyra poolade analyserna. Totalt sett ansåg den vetenskapliga rådgivande gruppen att analyserna inte har genomförts korrekt och att de tillhandahållna uppgifterna inte gjorde det möjligt att bedöma hur de varierande kännetecknen i fråga om population och behandling beaktades för analyserna. Den vetenskapliga rådgivande gruppen fann dessutom att det inte är möjligt att dra någon slutsats om tolperisons effekt eller att identifiera några särskilda patientundergrupper som skulle dra nytta av behandling med tolperison jämfört med andra behandlingar.

CHMP beaktade även en nyligen genomförd metaanalys som lades fram under den muntliga förklaringen i oktober 2012, men tog upp farhågor beträffande analysens metod och kvaliteten på de ingående enskilda studierna och drog därför slutsatsen att denna metaanalys inte gav något ytterligare stöd för tolperisons effekt. CHMP noterade dessutom förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning att en klinisk studie utförs för att samla in ytterligare bevis för tolperisons effekt vid den föreslagna begränsade indikationen ländryggssmärta, som ett åtagande efter hänskjutningen, liksom den förknippade sammanställningen av studieutkastet. Kommittén fann dock att den föreslagna studien inte var tillräcklig för att tillhandahålla definitiva bevis för den potentiella effekten av tolperison vid den föreslagna indikationen, särskilt till följd av den kortvariga behandlingstid som föreslogs.

Vad gäller tolperisons säkerhet granskade CHMP de tillgängliga säkerhetsuppgifterna och behöll sin tidigare slutsats att det finns en risk för överkänslighetsreaktioner i samband med tolperison, där uppgifter visade att 10 procent av samtliga rapporterade fall av överkänslighet ansågs livshotande. Ett orsakssamband med tolperison bedömdes som åtminstone möjligt i 90 procent av alla överkänslighetsreaktioner.

Utifrån alla tillgängliga data om tolperisons säkerhet och effekt, och efter att ha noterat yttrandena från BSWP och den vetenskapliga rådgivande gruppen, bekräftade CHMP sin ursprungliga slutsats att risken för överkänslighet är mer signifikant än vad som tidigare fastställdes under det första godkännandet för försäljning och att nyttan av tolperison därför inte är större än dess risker vid indikationen ”*behandling av muskulär hypertonicitet och muskelspasmer förknippade med sjukdomar i rörelseapparaten*” liksom vid den föreslagna begränsade indikationen ”*kortvarig behandling av muskelspasmer hos vuxna patienter med akut ospecifik ländryggssmärta*”.

Kommittén drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för orala formuleringar som innehåller tolperison är positivt under normala användningsförhållanden och endast vid symtomatisk behandling av spasticitet efter stroke hos vuxna, förutsatt att de avtalade ändringarna av produktinformationen beaktas.

### **Skäl till ändring/återkallande av villkoren för godkännandet för försäljning**

- Kommittén fann att risken för överkänslighetsreaktioner är mer betydande än vad som tidigare fastställdes.
- Det är kommitténs uppfattning att bevisen för en kliniskt signifikant effekt av tolperison vid de för närvarande godkända indikationerna är extremt begränsade, varför den fastställda risken är större än den potentiella nyttan för patienter vid dessa indikationer.
- Det är också kommitténs uppfattning att det finns bevis för en kliniskt signifikant effekt av tolperison vid symtomatisk behandling av spasticitet efter stroke hos vuxna.
- Kommittén fann därför att nytta-riskförhållandet för orala formuleringar som innehåller tolperison under normala användningsförhållanden
  - är positivt för symtomatisk behandling av spasticitet efter stroke hos vuxna,
  - inte är positivt för behandling av muskulär hypertonicitet och muskelspasmer förknippade med sjukdomar i rörelseapparaten,
  - inte är positivt för rehabilitering efter ortopedisk kirurgi och traumakirurgi,
  - inte är positivt för behandling av oblitererande kärlsjukdomar samt syndrom till följd av skadad kärlinnervation,
  - inte är positivt för Littles sjukdom och andra encefalopatier åtföljda av dystoni.
- Kommittén drog också slutsatsen, i frånvaro av relevanta data till stöd för effekten av de godkända doseringsrekommendationerna, att den fastställda risken för överkänslighet är större än den potentiella nyttan av parenterala formuleringar som innehåller tolperison.

Kommittén drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för orala formuleringar som innehåller tolperison är positivt under normala användningsförhållanden endast vid symtomatisk behandling av spasticitet efter stroke hos vuxna, förutsatt att de avtalade ändringarna av produktinformationen beaktas.

Kommittén drog också slutsatsen att nytta-riskförhållandet för parenterala formuleringar som innehåller tolperison inte är positivt, och rekommenderar att motsvarande godkännanden för försäljning återkallas.

I enlighet med artikel 32.4 d i direktiv 2001/83/EG har CHMP därför rekommenderat

- att villkoren för godkännande för försäljning ändras för de orala formuleringarna av läkemedlen i bilaga I, för vilka de relevanta avsnitten av produktresumén och bipacksedeln återfinns i bilaga III i yttrandet,



- att godkännandet för försäljning återkallas för de parenterala formuleringar som anges i bilaga I.

De villkor som ska gälla för godkännandena för försäljning anges i bilaga IV.

De avvikande ståndpunkterna bifogas till detta yttrande.