

21 janvier 2013
EMA/673365/2012 rev.1
EMEA/H/ A-31/1311

Questions et réponses relatives à l'examen des médicaments contenant de la tolpérisone

Résultat d'une procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée.

Le 21 juin 2012, l'Agence européenne des médicaments a réalisé une évaluation portant sur la sécurité et l'efficacité de la tolpérisone. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence a conclu que les bénéfices des médicaments contenant de la tolpérisone administrés oralement (pris par la bouche) restent supérieurs à leurs risques, mais que leur utilisation doit être restreinte au traitement des adultes atteints de spasticité post-AVC (raideur). Le comité a également recommandé que les autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la tolpérisone administrés par injection soient retirées dans l'ensemble de l'Union européenne (UE).

Après réexamen, le comité a confirmé ces recommandations le 18 octobre 2012.

Qu'est-ce que la tolpérisone?

La tolpérisone est un relaxant musculaire. Les médicaments contenant de la tolpérisone sont autorisés dans plusieurs pays de l'UE depuis les années 1960 pour le traitement des spasmes musculaires (contractions involontaires) et de la spasticité due à différentes affections. Celles-ci comprennent les maladies neurologiques (touchant le cerveau ou les nerfs, telles que la sclérose en plaques), les troubles locomoteurs (touchant la moelle épinière et les grandes articulations telles que la hanche), les maladies vasculaires (touchant les vaisseaux sanguins), la rééducation après une opération chirurgicale, et la maladie de Little (également appelée infirmité motrice cérébrale, une maladie rare où les parties du cerveau contrôlant les mouvements sont endommagées).

Le mécanisme d'action exact de la tolpérisone est inconnu, mais on pense qu'elle agit dans le cerveau et la moelle épinière pour réduire les impulsions nerveuses qui provoquent les contractions et la rigidité des muscles. En diminuant ces impulsions, la tolpérisone est censée réduire la contraction musculaire, ce qui contribue à soulager la raideur.

Les médicaments contenant de la tolpérisone sont disponibles sous la forme de comprimés et/ou de solution injectable dans les pays suivants: Bulgarie, Chypre, République tchèque, Allemagne, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Pologne, Roumanie et Slovaquie, sous diverses désignations commerciales.



Pourquoi les médicaments contenant de la tolpérisone ont-ils fait l'objet d'un nouvel examen?

Les médicaments contenant de la tolpérisone ayant été mis au point par différentes sociétés et autorisés via des procédures nationales dans les États membres de l'UE, ils sont utilisés pour traiter différentes affections dans différents pays. En Allemagne, plusieurs indications approuvées dans d'autres pays n'étaient pas autorisées parce que l'agence allemande des médicaments a estimé que l'efficacité de la tolpérisone n'avait pas été prouvée pour ces indications. En outre, de nombreux cas de réactions d'hypersensibilité (allergie) à la tolpérisone ont été rapportés après commercialisation en Allemagne. Par conséquent, l'agence allemande des médicaments a estimé qu'une évaluation complète du rapport bénéfice/risque de la tolpérisone devait être réalisée pour toutes les indications approuvées. Le 15 juillet 2011, elle a demandé au CHMP d'émettre un avis sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait des autorisations de mise sur le marché dans l'ensemble de l'UE pour les produits contenant de la tolpérisone.

Quelles données ont été examinées par le CHMP?

Le CHMP a examiné les données relatives à l'efficacité des formulations orales de tolpérisone et de la tolpérisone injectable pour les différentes indications, y compris les données provenant d'études cliniques publiées et d'analyses de diverses études fournies par les sociétés qui commercialisent ces médicaments. Le comité a également examiné les données post-commercialisation disponibles sur les notifications spontanées d'effets indésirables.

Quelles sont les conclusions du CHMP?

Le CHMP a constaté que la plupart des études concernant des formulations orales de tolpérisone, réalisées dans les années 1960 et 1970, répondaient à des normes de qualité inférieures à celles attendues actuellement. Les données disponibles justifiant l'utilisation de médicaments contenant de la tolpérisone pour traiter les troubles locomoteurs, les maladies vasculaires et la maladie de Little, ainsi que leur utilisation dans le cadre de la rééducation après une opération chirurgicale, sont limitées et ne sont pas convaincantes. Une étude a été considérée comme étant de qualité acceptable uniquement pour le traitement de la spasticité due à des maladies neurologiques. Celle-ci montre une légère amélioration de 32 % de la spasticité avec des formulations orales de tolpérisone, par comparaison avec une amélioration de 14 % pour le groupe placebo (traitement fictif). Cependant, l'étude inclut uniquement des patients présentant une spasticité post-AVC.

Concernant la sécurité de la tolpérisone, le CHMP a constaté que plus de la moitié des notifications spontanées d'effets indésirables de la tolpérisone étaient des réactions d'hypersensibilité, alors qu'il n'a été fait état que d'un faible nombre de cas de réactions d'hypersensibilité pendant les essais cliniques qui ont justifié l'autorisation de mise sur le marché de la tolpérisone. Le CHMP a dès lors recommandé que les informations sur le produit soient mises à jour pour tenir compte de ce risque et qu'elles incluent une mise en garde sur les signes d'hypersensibilité.

D'après l'évaluation des données actuellement disponibles et en estimant que le risque de réactions d'hypersensibilité est plus important que précédemment identifié, le CHMP a dès lors conclu que les bénéfices des médicaments oraux contenant de la tolpérisone ne restent supérieurs à leurs risques que lorsqu'ils sont utilisés pour le traitement de la spasticité post-AVC chez l'adulte. En outre, étant donné que des données extrêmement limitées sont disponibles pour étayer la sécurité et les recommandations de dosage de la tolpérisone injectable, le CHMP a conclu que les bénéfices de cette formulation ne sont pas supérieurs aux risques identifiés et que les autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la tolpérisone administrés par injection doivent être retirées.

Le CHMP a confirmé les conclusions ci-dessus après le réexamen de son avis. L'ensemble des modifications apportées aux informations destinées aux médecins et aux patients sont précisées [ici](#).

Quelles sont les recommandations pour les patients?

- Les patients doivent être conscients de ce que les bénéfices des formulations orales de tolperisone ne restent supérieurs à leurs risques que pour le traitement de la spasticité post-AVC chez l'adulte.
- Les patients utilisant actuellement de la tolperisone pour toute autre indication ou utilisant de la tolperisone injectable doivent en parler avec leur médecin lors de leur prochain rendez-vous régulier afin qu'ils puissent passer à un autre traitement approprié.
- Les patients doivent noter que des symptômes d'hypersensibilité peuvent comprendre des bouffées de chaleur, une éruption cutanée, des démangeaisons cutanées sévères (accompagnées de boutons), un sifflement, des difficultés à respirer, des difficultés à avaler, une accélération du rythme cardiaque, une faible tension artérielle et une chute brutale de la tension artérielle. Les patients doivent arrêter de prendre la tolperisone et informer leur médecin s'ils présentent l'un de ces symptômes.
- Pour toute question, les patients doivent s'adresser à leur médecin ou leur pharmacien.

Quelles sont les recommandations pour les prescripteurs?

- Les prescripteurs sont informés que l'indication pour les formulations orales de tolperisone a été restreinte au traitement de la spasticité post-AVC chez l'adulte. Les médecins doivent arrêter de prescrire la tolperisone pour toute autre indication.
- Les prescripteurs sont informés que la tolperisone injectable ne doit plus être utilisée dans l'UE.
- Les patients doivent être informés de la possibilité de réactions d'hypersensibilité au cours du traitement par la tolperisone. Si des symptômes d'hypersensibilité apparaissent, le traitement doit être arrêté immédiatement.

La Commission européenne a publié une décision relative à cet avis le 21 janvier 2013.