

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tolpermyo 50 mg comprimés pelliculés
Tolpermyo 150 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tolpermyo 50 mg comprimés pelliculés

50 mg de chlorhydrate de tolpérisone par comprimé pelliculé.

Tolpermyo 150 mg comprimés pelliculés

150 mg de chlorhydrate de tolpérisone par comprimé pelliculé.

Excipient à effet notable

Tolpermyo 50 mg comprimés pelliculés : 1,44 mg de lactose monohydraté par comprimé pelliculé.

Tolpermyo 150 mg comprimés pelliculés : 5,4 mg de lactose monohydraté par comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Tolpermyo 50 mg comprimés pelliculés : comprimé pelliculé blanc, rond, à faces biconvexes, gravé « 50 » sur une face et d'un code particulier sur l'autre face. La face avec la barre de cassure est blanc cassé.

Tolpermyo 150 mg comprimés pelliculés : comprimé pelliculé blanc, rond, à faces biconvexes, gravé « 150 » sur une face et d'un code particulier sur l'autre face. La face avec la barre de cassure est blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la spasticité post-AVC chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes :

L'administration de Tolpermyo comprimé pelliculé doit être ajustée en fonction des besoins individuels et de la tolérance du patient. La dose quotidienne habituelle est de 150 à 450 mg, divisée en 3 doses et administrée par voie orale.

Population pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité de la tolpérisone chez les enfants n'ont pas été établies.

Patients atteints d'une insuffisance rénale

L'étude des patients atteints d'une insuffisance rénale est limitée, mais une fréquence d'apparition plus élevée d'événements indésirables a été observée dans ce groupe de patients. C'est pourquoi, il est recommandé, chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, d'effectuer un dosage individuel avec une surveillance étroite de leur état et de leur fonction rénale. Il est donc déconseillé d'utiliser la tolpérisone chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère.

Patients atteints d'une insuffisance hépatique

L'étude des patients atteints d'une insuffisance hépatique est limitée, mais une fréquence d'apparition plus élevée d'événements indésirables a été observée dans ce groupe de patients. C'est pourquoi, il est recommandé, chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, d'effectuer un dosage individuel avec une surveillance étroite de leur état et de leur fonction hépatique. Il est donc déconseillé d'utiliser la tolpérisone chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère.

Mode d'administration

Le médicament doit être pris après les repas avec un verre d'eau.

Une ingestion insuffisante de nourriture peut réduire la biodisponibilité de la tolpérisone.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, la tolpérisone, ou à l'épérisone similaire au niveau chimique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Myasthénie grave.
- Allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment après la commercialisation des médicaments contenant de la tolpérisone étaient des réactions d'hypersensibilité. Les réactions d'hypersensibilité allaient de réactions cutanées d'intensité légère à des réactions généralisées sévères, y compris un choc anaphylactique. Les symptômes peuvent comprendre : érythème, éruption cutanée, urticaire, prurit, angio-œdème, tachycardie, hypotension ou dyspnée.

Les femmes, les patients présentant une réaction d'hypersensibilité à d'autres médicaments ou des antécédents de réactions allergiques peuvent présenter un risque plus élevé.

En cas de réaction d'hypersensibilité connue à la lidocaïne, il convient d'administrer la tolpérisone avec une plus grande précaution, étant donné la survenue d'éventuelles réactions croisées.

Il convient d'informer les patients de rester vigilants de tout symptôme évocateur d'hypersensibilité. En cas d'apparition de tels symptômes, il faut arrêter la tolpérisone et consulter immédiatement un médecin.

L'administration de tolpérisone ne doit pas être reprise après un épisode d'hypersensibilité à la tolpérisone.

Cette préparation contient du lactose monohydraté. C'est pourquoi, les patients présentant des affections héréditaires rares, telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études pharmacocinétiques d'interactions médicamenteuses avec le dextrométhorphan, substrat du CYP2D6, indiquent que l'administration concomitante de tolpérisone peut augmenter les concentrations sanguines des médicaments principalement métabolisés par le CYP2D6, tels que la thioridazine, la toltérodine, la venlafaxine, l'atomoxétine, la désipramine, la dextrométhorphan, le métoprolol, le nébivolol, la perphénazine.

Les expériences *in vitro* menées sur les microsomes hépatiques et hépatocytes humains ne suggèrent pas d'inhibition ou d'induction significative d'autres isoenzymes du CYP (CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4).

L'augmentation de l'exposition à la tolpérisone n'est pas attendue après une administration concomitante des substrats du CYP2D6 et/ou d'autres médicaments en raison de la diversité des voies métaboliques de la tolpérisone.

La biodisponibilité de la tolpérisone est réduite lorsqu'elle est ingérée sans aliment. Par conséquent, il est recommandé de l'administrer de manière régulière aux heures de repas (voir aussi les rubriques 4.2 et 5.2).

Bien que la tolpérisone soit un composé à action centrale, sa puissance n'est pas assez forte pour provoquer une sédation.

En cas de co-administration avec d'autres relaxants musculaires à action centrale, il faut envisager de réduire la dose de tolpérisone.

La tolpérisone potentialise l'effet de l'acide niflumique. En cas co-administration, il faut donc envisager une diminution de la dose d'acide niflumique ou d'un autre anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse :

Dans les études menées sur les animaux, aucune tératogénicité n'a été montrée avec la tolpérisone. En raison de l'absence de résultats d'études sur l'Homme et le nombre limité d'études de cas sur l'utilisation de la tolpérisone chez la femme enceinte, Tolpermyo comprimé pelliculé peut être utilisé uniquement chez la femme enceinte (en particulier pendant le premier trimestre) si les bénéfices thérapeutiques attendus l'emportent clairement sur les risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement :

En raison de l'absence de données relatives à l'excrétion ou non de la tolpérisone dans le lait maternel, son utilisation est contre-indiquée pendant toute la durée de l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'utilisation de Tolpermyo n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Toutefois, les patients qui présentent des vertiges, une somnolence, des troubles de l'attention, des crises d'épilepsie, une vision trouble ou une faiblesse musculaire sous Tolpermyo doivent consulter leur médecin.

4.8 Effets indésirables

Le profil d'innocuité des comprimés contenant de la tolpérisone repose sur des données issues de plus de 12 000 patients. Selon ces données, les classes de systèmes d'organes les plus fréquemment concernées sont les affections de la peau et du tissu sous-cutané, les affections générales, les affections neurologiques et les affections gastro-intestinales.

D'après les données de post-commercialisation, les réactions d'hypersensibilité associées à l'administration de tolpérisone représentent environ 50 à 60 % des cas signalés. La plupart des cas présentent des affections sans gravité qui tendent à disparaître spontanément. Des cas mortels dus à des réactions d'hypersensibilité sont très rarement signalés.

Les effets indésirables sont classés selon la convention suivante :

peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Le tableau figurant ci-dessous montre les effets indésirables selon la classification par classes de systèmes d'organes MedDRA et par ordre de fréquence.

| <i>Classe de systèmes d'organes</i> | <i>Peu fréquent</i> | <i>Rare</i> | <i>Très rare</i> |
|------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------|
| <i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i> | | | Anémie Lymphadénopathie |
| <i>Affections du système immunitaire</i> | | Réaction d'hypersensibilité Réaction anaphylactoïde | Choc anaphylactique |

| | | | |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <i>Affections du métabolisme et de la nutrition</i> | Anorexie | | Polydipsie |
| <i>Affections psychiatriques</i> | Insomnie Troubles du sommeil | Activité réduite Dépression | Confusion |
| <i>Affections du système nerveux</i> | Céphalées Vertiges Somnolence | Troubles de l'attention Tremblements Convulsions Déficit sensoriel Troubles sensoriels Léthargie | |
| <i>Affections oculaires</i> | | Troubles visuels | |
| <i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i> | | Acouphènes Vertiges | |
| <i>Affections cardiaques</i> | | Angor Tachycardie Palpitations Chute de la pression artérielle | Bradycardie |
| <i>Affections vasculaires</i> | Hypotension | Bouffées de chaleur | |
| <i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i> | | Dyspnée Epistaxis Tachypnée | |
| <i>Affections gastro-intestinales</i> | Gêne abdominale Diarrhée Sécheresse buccale Dyspepsie Nausées | Douleurs épigastriques Constipation Flatulences Vomissements | |
| <i>Affections hépatobiliaires</i> | | Hépatopathie légère | |
| <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i> | | Dermatite allergique Hyperhidrose Prurit Urticaire Eruption cutanée | |
| <i>Affections rénales et urinaires</i> | | Enurésie Protéinurie | |
| <i>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</i> | Faiblesse musculaire Myalgie Douleurs aux extrémités | Gêne au niveau des extrémités | Ostéopénie |
| <i>Affections générales et anomalies au site d'administration</i> | Asthénie Malaise Fatigue | Sensation d'ivresse Sensation de chaleur Irritabilité Sensation de soif | Gêne thoracique |
| <i>Résultats d'analyses</i> | | Hausse du taux de bilirubine Taux d'enzymes hépatiques anormal Diminution du nombre de plaquettes Augmentation du | Augmentation du taux de créatinine |

| | | | |
|--|--|---------------------------|--|
| | | nombre de globules blancs | |
|--|--|---------------------------|--|

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
 Division Vigilance
 EUROSTATION II
 Victor Hortaplein, 40/40
 B-1060 Bruxelles
 Site internet: www.afmps.be
 e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg

Direction de la Santé
 Division de la Pharmacie et des Médicaments
 Allée Marconi - Villa Louvigny
 L-2120 Luxembourg
 Tél. : (+352) 2478 5592
 Fax : (+352) 2479 5615
 E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu
 Link pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Surdosage

Les symptômes de surdosage peuvent inclure : somnolence, symptômes gastro-intestinaux (nausée, vomissement, douleur épigastrique), tachycardie, hypertension, bradykinésie et vertiges. Des cas de convulsions, dépression respiratoire, apnée et coma ont été rapportés lors d'atteinte sévères.

Il n'existe pas d'antidote spécifique de la tolpérisone. Il est recommandé d'instaurer un traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : relaxants musculaires à action centrale

Code ATC : M03B X04

La tolpérisone est un relaxant des muscles squelettiques à action centrale. Toutefois, on ignore son mécanisme d'action précis.

La tolpérisone se fixe avec une affinité élevée au tissu nerveux, en atteignant les concentrations les plus élevées dans le tronc cérébral, la moelle épinière et les nerfs périphériques.

L'effet le plus important de la tolpérisone est l'inhibition des arcs réflexes. On suppose que cet effet, ainsi que l'inhibition des faisceaux descendants est le résultat de l'efficacité thérapeutique de la tolpérisone.

La structure chimique de la tolpérisone est très similaire à celle de la lidocaïne. Tout comme cet agent anesthésique local, la tolpérisone possède également un effet de stabilisation de la membrane et diminue l'excitabilité des neurones afférents primaires et moteurs. La tolpérisone inhibe, de manière dose-dépendante, les canaux sodiques sensibles au voltage, diminuant ainsi l'amplitude et la fréquence du potentiel d'action. (Cet effet est le plus important dans les neurones de la corne postérieure de la moelle épinière.)

De plus, la tolpérisone possède un effet inhibiteur sur les canaux calciques sensibles au voltage par lequel la libération des transmetteurs par les neurones afférents primaires peut être réduite.

Enfin, la tolpérisone est un antagoniste alpha-adrénergique faible et présente un effet antimuscarinique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption par l'intestin grêle de la tolpérisone administrée par voie orale est satisfaisante. Le pic de concentration plasmatique est observé de 0,5 à 1,5 heure après la prise par voie orale. La biodisponibilité est d'environ 20 % en raison d'un métabolisme de premier passage important.

L'ingestion d'un repas riche en graisses augmente la biodisponibilité de la tolpérisone administrée par voie orale d'environ 100 % et augmente le pic de concentration plasmatique d'environ 45 % par rapport aux prises du médicament à jeun, retardant ainsi la durée du pic d'environ 30 minutes.

La tolpérisone est fortement métabolisée par le foie et les reins. L'élimination s'effectue via les reins, presque exclusivement (dans plus de 99 % des cas) sous forme de métabolites.

On ignore, toutefois, l'activité pharmacologique des métabolites.

La demi-vie d'élimination après une administration par voie intraveineuse est d'environ 1,5 heure, tandis qu'après une administration par voie orale, celle-ci est d'environ 2,5 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des données non cliniques issues d'études classiques de pharmacovigilance, de toxicité à dose répétée, de génotoxicité, de potentiel carcinogène et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement embryofœtal n'ont révélé aucun risque particulier pour l'Homme.

Des effets ont été observés lors d'études non cliniques uniquement à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'Homme, n'ayant par conséquent que peu de signification clinique.

Des variations embryotoxiques ont été observées chez les rats à des doses orales de 500 mg/kg de poids corporel et chez les lapins à des doses orales de 250 mg/kg de poids corporel.

Ces doses sont bien plus élevées que l'intervalle de doses thérapeutiques chez l'Homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Tolpermyo 50 mg comprimés pelliculés :

Noyau du comprimé : chlorhydrate de bétaine, cellulose microcristalline, mannitol, crospovidone, acide stéarique, talc.

Pelliculage : Opadry II blanc (lactose monohydraté, hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 4000)

Tolpermyo 150 mg comprimés pelliculés :

Noyau du comprimé : chlorhydrate de bétaine, cellulose microcristalline, mannitol, crospovidone, acide stéarique, talc.

Pelliculage : Opadry II blanc (lactose monohydraté, hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 4000)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tolpermyo 50 mg comprimés pelliculés

Boîte contenant 20, 30, 50 ou 100 comprimés pelliculés sous plaquettes en PVC/Al incolores et transparentes.

Tolpermyo 150 mg comprimés pelliculés

Boîte contenant 20, 30, 50 ou 100 comprimés pelliculés sous plaquettes en PVC/Al incolores et transparentes.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Médicament soumis à prescription médicale.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

En Belgique

WILL – PHARMA
Rue du Manil 80
B-1301 Wavre

Au Luxembourg

Will-Pharma Luxembourg
Rue du Merschgrund, 54
8373 Hobscheid

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Tolpermyo 50 mg comprimés pelliculés : BE534524
Tolpermyo 150 mg comprimés pelliculés : BE534533

Tolpermyo 50 mg comprimés pelliculés : 2018110364
Tolpermyo 150 mg comprimés pelliculés : 2018110365

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20/09/2018
Date de renouvellement de l'autorisation : 09/11/2022 (CRD)

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à à jour du texte : 04/2020
Date d'approbation du texte : 08/2020