



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 janvier 2014
EMA/40615/2014

L'Agence européenne des médicaments recommande de restreindre l'utilisation du thiocolchicoside par voie orale ou par injection

Médicament qui ne doit être utilisé qu'à faible dose pour un soulagement complémentaire à court terme des contractures musculaires douloureuses

Le 21 novembre 2013, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments a recommandé que les utilisations autorisées des médicaments contenant du thiocolchicoside par voie orale ou par injection soient restreintes dans l'ensemble de l'Union européenne (UE). Ces médicaments sont à présent recommandés uniquement comme traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses (durcissement permanent des tissus musculaires) induites par des pathologies rachidiennes chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans ou plus. En outre, la dose de thiocolchicoside par voie orale ou par injection doit être restreinte.

Le thiocolchicoside est un relaxant musculaire qui a été autorisé dans le cadre de procédures nationales dans plusieurs États membres de l'UE¹ pour une utilisation par voie orale ou par injection dans les muscles dans le traitement des troubles musculaires douloureux.

L'examen du thiocolchicoside a été initié par l'agence italienne du médicament (AIFA), en raison de nouvelles preuves expérimentales suggérant que le thiocolchicoside était dégradé dans le corps en un métabolite appelé M2 ou SL59.0955 qui peut endommager les cellules en division et induire une aneuploïdie (nombre ou arrangement anormal des chromosomes). En conséquence, l'AIFA a demandé au CHMP d'examiner le profil de sécurité de ce médicament et d'envisager une mesure réglementaire appropriée.

Le CHMP a examiné les éléments de preuve, y compris les avis des experts dans le domaine de la sécurité des médicaments, et a conclu que l'aneuploïdie pouvait survenir avec des taux de M2 à peine plus élevés que ceux observés après administration orale de doses recommandées de thiocolchicoside. L'aneuploïdie est un facteur de risque de nocivité pour le fœtus en développement, de réduction de la fertilité masculine et peut, en théorie, augmenter le risque de développer un cancer. En conséquence, le CHMP a recommandé des mesures visant à garantir que les médicaments contenant du thiocolchicoside sont utilisés d'une manière aussi sûre que possible. Ces mesures comprennent la restriction des doses maximales et de la durée du traitement par voie orale ou par injection. Leur utilisation est également contre-indiquée chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer mais n'utilisant pas de

¹ République tchèque, France, Grèce, Hongrie, Italie, Malte, Portugal et Espagne



contraception, ainsi que chez les enfants et les personnes souffrant de maladies chroniques (de longue durée). Les préparations pour application locale sur la peau, qui ne produisent pas de taux importants de M2 dans le corps, ne sont pas concernées par cet examen.

L'avis du CHMP a été transmis à la Commission européenne, qui l'a approuvé et a rendu une décision finale juridiquement contraignante, valable dans toute l'UE, le 17 janvier 2014.

Informations destinées aux patients

- Le thicolchicoside est un médicament utilisé dans certains pays de l'UE pour le traitement des affections associées à des douleurs musculaires.
- De nouveaux éléments ont démontré que le thicolchicoside est dégradé dans le corps en une substance appelée M2, qui, en quantité suffisante, peut avoir une incidence sur le matériel génétique des cellules. Ce phénomène induit un nombre ou un arrangement anormal des chromosomes, qui peut réduire la fertilité masculine et, s'il intervient pendant la grossesse, peut nuire au développement du fœtus dans l'utérus. En théorie, une exposition à long terme pourrait augmenter le risque de cancer, bien qu'il n'existe actuellement aucune preuve en ce sens.
- Afin de réduire au minimum la quantité de M2 produite dans le corps, et dès lors tout risque associé, les médicaments contenant du thicolchicoside sont dorénavant recommandés uniquement pour une utilisation à court terme en complément d'un autre traitement de la douleur due à un durcissement permanent des muscles lorsque la colonne vertébrale est affectée, chez les adultes et les adolescents à partir de 16 ans.
- Désormais, le traitement ne doit être administré que pendant 7 jours par voie orale ou pendant 5 jours par injection dans le muscle. Le traitement des patients qui prennent du thicolchicoside pour une affection chronique devra être revu par leur médecin lors de leur prochain rendez-vous.
- Vous ne devez en aucun cas prendre des médicaments contenant du thicolchicoside si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser une contraception pendant la prise de ces médicaments.
- Des médicaments contenant du thicolchicoside sont également disponibles pour une application sur la peau mais ceux-ci ne produisent pas les mêmes taux de M2 dans le corps et n'affecteraient pas le matériel génétique des cellules. Ces médicaments ne sont donc pas concernés par les présentes recommandations.
- Pour toutes questions, les patients sont invités à s'adresser à leur médecin ou à leur pharmacien.

Informations destinées aux professionnels de santé

- Le thicolchicoside à usage systémique est recommandé uniquement comme traitement adjuvant des contractures musculaires aiguës dans les pathologies rachidiennes, chez les adultes et les adolescents à partir de 16 ans.
- Il n'est pas recommandé pour un traitement à plus long terme des affections chroniques.
- La dose orale maximale recommandée est de 8 mg toutes les 12 heures et la durée du traitement ne devra pas dépasser 7 jours consécutifs. Pour une administration par voie intramusculaire, la dose maximale doit être de 4 mg toutes les 12 heures, pendant une période allant jusqu'à 5 jours.
- Les médicaments contenant du thicolchicoside ne doivent pas être utilisés chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer mais n'utilisant pas de méthode contraceptive appropriée.

- Le traitement des patients traités par thiocolchicoside à usage systémique devra être revu lors de leur prochain rendez-vous, et il conviendra d'envisager un traitement alternatif approprié.
- Les pharmaciens doivent orienter les patients qui présentent un renouvellement de leur prescription vers leur médecin traitant.
- Les prescripteurs recevront une lettre comprenant des informations complémentaires sur la restriction de l'indication du thiocolchicoside à usage systémique. Des matériels éducatifs destinés aux prescripteurs et aux patients seront également préparés.
- Les conclusions actuelles ne s'appliquent pas aux préparations topiques de thiocolchicoside.

Les recommandations du comité étaient fondées sur un examen des données disponibles provenant d'études précliniques et cliniques, de publications de la littérature, de l'expérience acquise après commercialisation et de consultations avec un groupe de travail d'experts sur la sécurité des médicaments. Les études précliniques ont indiqué que le métabolite du thiocolchicoside 3-déméthylthiocolchicine (M2, SL59.0955) peut être associé à une aneuploïdie (nombre anormal de chromosomes et perte d'hétérozygotie) des cellules en division, à des taux d'exposition à peine plus élevés que ceux atteints dans le corps avec les doses orales maximales recommandées. L'aneuploïdie est un facteur de risque établi de tératogénicité, d'embryotoxicité ou d'avortement spontané, et de diminution de la fertilité masculine. En théorie, il augmente également le risque de cancer, bien que toute augmentation significative du risque de cancer dépende de manière générale d'une exposition à long terme à la substance responsable. Les métabolites du thiocolchicoside n'ont pas été associés à une mutagénicité (modifications des gènes) ou à une clastogénicité (endommagement de la structure des chromosomes). Le comité a conclu que, compte tenu des éléments de preuve actuels, le rapport bénéfice/risque du médicament reste positif à condition que des mesures d'atténuation des risques soient prises, notamment la restriction de la dose maximale et de la durée d'utilisation ainsi que la contre-indication d'une utilisation chez les femmes enceintes et allaitantes et chez les enfants.

Plus d'informations sur le médicament

Le thiocolchicoside est utilisé comme relaxant musculaire dans le traitement des affections musculaires douloureuses. Il agirait sur les récepteurs du système nerveux qui sont impliqués dans la régulation de la fonction musculaire.

Le thiocolchicoside a été autorisé dans le cadre de procédures nationales en République tchèque, en France, en Grèce, en Hongrie, en Italie, à Malte, au Portugal et en Espagne. Il est disponible pour une utilisation par voie orale ou par injection dans les muscles. Il est également disponible dans certains pays sous forme de préparations à appliquer sur la peau, mais ces préparations ne sont pas concernées par cet examen.

Plus d'informations sur la procédure

L'examen des médicaments contenant du thiocolchicoside à usage systémique a débuté le 15 février 2013 à la demande de l'Italie, au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE. Cet examen a fait suite à de nouveaux éléments provenant d'études expérimentales effectuées par un titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qui suggéraient un effet sur les chromosomes par un métabolite du thiocolchicoside. L'agence italienne du médicament a donc demandé au CHMP d'effectuer une évaluation complète du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du thiocolchicoside à usage

systemique, et d'émettre un avis sur la question de savoir si les autorisations de mise sur le marché doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées dans l'ensemble de l'Union européenne.

L'avis du CHMP a été transmis à la Commission européenne, qui a rendu une décision finale juridiquement contraignante valable dans toute l'UE, le 17 janvier 2014.

[Contacter notre service de presse](#)

Monika Benstetter ou Martin Harvey

Tél: +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu