

ANNEXE III

Modifications apportées aux rubriques pertinentes du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

[la formulation ci-dessous doit être insérée]

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

[les formulations actuellement approuvées doivent être supprimées et remplacées par le texte suivant]

Traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en pathologie rachidienne aiguë chez les adultes et les adolescents à partir de 16 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

[les formulations actuellement approuvées doivent être supprimées et remplacées par le texte suivant]

Posologie

o Pour les formes orales dosées à 4 mg et 8 mg :

La dose recommandée et maximale est de 8 mg toutes les 12 heures (soit 16 mg par jour). La durée du traitement est limitée à 7 jours consécutifs.

o Pour la forme IM (intramusculaire) :

La dose recommandée et maximale est de 4 mg toutes les 12 heures (soit 8 mg par jour). La durée du traitement est limitée à 5 jours consécutifs.

o Pour l'administration orale et IM :

Des doses supérieures aux doses recommandées ou l'utilisation à long terme doivent être évitées (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

<Nom de fantaisie> ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 16 ans pour des raisons de sécurité (voir rubrique 5.3).

Mode d'administration

[À remplir pour chaque pays]

4.3 Contre-indications

[la formulation ci-dessous doit être insérée]

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1)
- Grossesse et femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (voir rubrique 4.6)
- Allaitement maternel (voir rubrique 4.6)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[la formulation ci-dessous doit être insérée]

[...]

Les études précliniques ont montré que l'un des métabolites du thiocolcoside (SL59.0955) induit de l'aneuploïdie (soit un nombre anormal de chromosomes dans les cellules après division cellulaire) à des concentrations proches de celles observées chez l'homme exposé à des doses de 8 mg deux fois par jour par voie orale (voir rubrique 5.3). L'aneuploïdie est considérée comme un facteur de risque de tératogenèse, d'embryo/fœtotoxicité, d'avortement spontané, et d'altération de la fertilité chez l'homme ainsi qu'un facteur de risque potentiel de cancer. Par mesure de précaution, l'utilisation du produit à des doses supérieures à la dose recommandée ou l'utilisation à long terme doit être évitée (voir rubrique 4.2).

Les patients doivent être soigneusement informés du risque potentiel d'une éventuelle grossesse et des mesures de contraception efficaces à suivre.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

[les formulations actuellement approuvées doivent être supprimées et remplacées par le texte suivant]

[...]

Grossesse

Les données sur l'utilisation du thiocolchicoside chez la femme enceinte sont limitées. Par conséquent, les risques potentiels pour l'embryon et le fœtus ne sont pas connus.

Les études chez l'animal ont montré des effets tératogènes (voir rubrique 5.3).

<Nom de fantaisie> est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Compte tenu du passage du thiocolchicoside dans le lait maternel, son utilisation est contre-indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Dans une étude de toxicité sur la fertilité chez le rat, aucune altération de la fertilité n'a été observée à des doses allant jusqu'à 12 mg/kg, correspondant à des niveaux de dose n'induisant aucun effet clinique. Le thiocolchicoside et ses métabolites exercent une activité aneugène à différents niveaux de dose, ce qui est un facteur de risque d'altération de la fertilité chez l'homme (voir rubrique 5.3).

4.8 Effets indésirables

[...]

[la formulation ci-dessous doit être insérée]

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 – voir Annexe V***.

[*Pour le matériel imprimé, veuillez vous référer au guide annoté du modèle QRD.]

[...]

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

[les formulations actuellement approuvées doivent être supprimées et remplacées par le texte suivant]

Absorption

- Après administration intramusculaire (IM), la concentration plasmatique maximale ($C_{\max}$) de thiocolchicoside survient en 30 min et atteint des valeurs de 113 ng/mL après une dose de 4 mg, et de 175 ng/mL après une dose de 8 mg. Les valeurs correspondantes de l'AUC (surface sous la courbe) sont respectivement de 283 et 417 ng.h/mL.

Le métabolite pharmacologiquement actif SL18.0740 est également observé à des concentrations plus faibles avec une $C_{\max}$ de 11,7 ng/mL survenant 5 h après administration de thiocolchicoside et une AUC de 83 ng.h/mL.

Il n'existe pas de données concernant le métabolite inactif SL59.0955.

- Après administration orale, le thiocolchicoside n'est pas détecté dans le plasma. Seuls deux métabolites sont observés : le métabolite pharmacologiquement actif SL18.0740 et le métabolite inactif SL59.0955.

Pour ces deux métabolites, les concentrations plasmatiques maximales surviennent 1 heure après administration de thiocolchicoside. Après une dose orale unique de 8 mg de thiocolchicoside, les $C_{\max}$ et AUC du SL18.0740 sont respectivement d'environ 60 ng/mL et 130 ng.h/mL. Pour SL59.0955 ces valeurs sont beaucoup plus faibles : $C_{\max}$ d'environ 13 ng/mL et AUC allant de 15,5 ng.h/mL (AUC calculée jusqu'à 3 h) à 39,7 ng.h/mL (AUC jusqu'à 24 h).

Distribution

Le volume de distribution apparent du thiocolchicoside est estimé à environ 42,7 L après une administration IM de 8 mg. Il n'existe pas de données sur les deux métabolites.

Biotransformation

Après administration orale, le thiocolchicoside est d'abord métabolisé en aglycone 3-déméthyl-thiocolchicine ou SL59.0955. Cette étape se produit principalement par métabolisme intestinal expliquant l'absence de thiocolchicoside inchangé circulant par cette voie d'administration.

SL59.0955 est ensuite glucuro-conjugué en SL18.0740 qui possède une activité pharmacologique équivalente à celle du thiocolchicoside, et contribue donc à l'activité pharmacologique après administration orale de thiocolchicoside. SL59.0955 est également déméthylé en didéméthyl-thiocolchicine.

Élimination

- Après administration IM, la demi-vie apparente d'élimination ($t_{1/2}$) du thiocolchicoside est de 1,5 h et sa clairance plasmatique de 19,2 L/h.

- Après administration orale de thiocolchicoside radiomarké, la radioactivité totale est principalement excrétée dans les fèces (79 %) alors que l'excrétion urinaire ne représente que 20 %. Le thiocolchicoside inchangé n'est pas excrété dans l'urine ni dans les fèces. SL18.0740 et SL59.0955 sont retrouvés dans l'urine et les fèces alors que le didéméthyl-thiocolchicine n'est retrouvé que dans les fèces.

Après administration orale de thiocolchicoside, le métabolite SL18.0740 est éliminé avec un $t_{1/2}$ apparent allant de 3,2 à 7 heures, et le métabolite SL59.0955 à un $t_{1/2}$ d'environ 0,8 h.

5.3 Données de sécurité préclinique

[les formulations actuellement approuvées doivent être supprimées et remplacées par le texte suivant]

Le profil toxicologique du thiocolchicoside a été évalué *in vitro*, et *in vivo* après administration parentérale et orale.

Le thiocolchicoside est bien toléré après administration orale répétée jusqu'à 6 mois chez le rat et le primate non-humain et ce, à des doses inférieures ou égales à 2 mg/kg/jour chez le rat et 2,5 mg/kg/jour chez le primate non humain, ainsi qu'après administration intramusculaire répétée pendant 4 semaines chez le primate à des doses allant jusqu'à 0,5 mg/kg/jour.

À fortes doses, après administration unique par voie orale, le thiocolchicoside provoque des vomissements chez le chien, des diarrhées chez le rat et des convulsions chez les rongeurs et les non rongeurs..

Après administration répétée, le thiocolchicoside a provoqué des troubles gastro-intestinaux (entérite, vomissements) par voie orale et des vomissements par voie IM.

Le thiocolchicoside lui-même n'induit pas de mutation génique sur bactéries (test d'Ames), d'aberration chromosomique *in vitro* (test d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains) ni d'aberration chromosomique *in vivo* (test du micronoyau *in vivo* sur moelle osseuse de souris après administration par voie intrapéritonéale).

Le principal métabolite glucuro-conjugué SL18.0740 n'induit pas de mutation génique sur bactéries (test d'Ames) ; il provoque cependant des aberrations chromosomiques *in vitro* (test du micronoyau *in vitro* sur lymphocyte humain) et des aberrations chromosomiques *in vivo* (test du micronoyau *in vivo* sur moelle osseuse de souris après administration orale). Les micronoyaux résultaient principalement d'une perte de chromosome (présence de centromère dans les micronoyaux révélée par une coloration FISH spécifique du centromère), suggérant des propriétés aneugènes. L'effet aneugène de SL18.0740 a été observé à des concentrations (dans le test *in vitro*) et à des expositions plasmatiques (dans le test *in vivo*) plus élevées (plus de 10 fois sur la base de l'AUC) que celles observées dans le plasma humain à doses thérapeutiques.

Le métabolite aglycone (3-déméthyl-thiocolchicine ou SL59.0955), formé principalement après administration orale, induit des aberrations chromosomiques *in vitro* (test du micronoyau *in vitro* sur lymphocyte humain) et des aberrations chromosomiques *in vivo* (test du micronoyau *in vivo* sur moelle osseuse de rat après administration orale). Les micronoyaux résultaient principalement d'une perte de chromosome (présence de centromère dans les micronoyaux révélée par une coloration FISH ou CREST spécifique du centromère), suggérant des propriétés aneugènes. L'effet aneugène de SL59.0955 a été observé à des concentrations (dans le test *in vitro*) et à des expositions (dans le test *in vivo*) proches de celles observées dans le plasma humain à des doses thérapeutiques de 8 mg deux fois par jour par voie orale. L'effet aneugène dans les cellules en division peut aboutir à des cellules aneuploïdes. L'aneuploïdie est une modification du nombre de chromosomes et une perte d'hétérozygotie, qui est reconnue comme un facteur de risque de tératogenèse, d'embryotoxicité/d'avortement spontané et d'altération de la fertilité masculine, en cas d'effet sur les cellules germinales et comme facteur de risque potentiel de cancer en cas d'effet sur les cellules somatiques. La présence du métabolite aglycone (3-déméthyl-thiocolchicine ou SL59.0955) après administration intramusculaire n'ayant jamais été évaluée, sa formation en utilisant cette voie d'administration ne peut donc être exclue.

Chez le rat, une dose orale de 12 mg/kg/j. de thiocolchicoside a entraîné des malformations majeures ainsi qu'une fœtotoxicité (retard de croissance, mort embryonnaire, altération du taux de distribution par sexe). La dose sans effet toxique était de 3 mg/kg/jour.

Chez le lapin, le thiocolchicoside a montré une toxicité maternelle à partir de 24 mg/kg/jour. En outre, des anomalies mineures ont été observées (côtes surnuméraires, retard d'ossification).

Dans une étude de toxicité sur la fertilité chez le rat, aucune altération de la fertilité n'a été observée à des doses allant jusqu'à 12 mg/kg/jour, soit à des doses n'induisant aucun effet clinique. Le thiocolchicoside et ses métabolites exercent une activité aneugène à différents niveaux de dose, ce qui est reconnu comme un facteur de risque d'altération de la fertilité humaine.

Le potentiel cancérigène n'a pas été évalué.

6.5 Nature et contenu de l'emballage <et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou l'implantation>

[les formulations actuellement approuvées doivent être supprimées et remplacées par le texte suivant]

30 comprimés/gélules pour la dose de 4 mg et 14 comprimés/gélules pour la dose de 8 mg.
10 flacons / ampoules pour la dose de 4 mg / 2 ml.

ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage extérieur pour capsules, comprimés durs / comprimés orodispersibles et solution pour injection

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[les formulations actuellement approuvées doivent être supprimées et remplacées par le texte suivant]

4 mg

[jusqu'à 30] capsules dures

[jusqu'à 30] comprimés

8 mg

[jusqu'à 14] capsules dures

[jusqu'à 14] comprimés orodispersibles

4 mg/2 ml

[jusqu'à 10] flacons/ampoules

NOTICE

[la formulation ci-dessous doit être insérée]

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

[...]

Notice : Information du patient

1. Qu'est-ce que X et dans quel cas est-il utilisé

[les formulations actuellement approuvées doivent être supprimées et remplacées par le texte suivant]

Ce médicament est un relaxant musculaire. Il est utilisé chez les adultes et les adolescents de plus de 16 ans en tant que traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses. Il doit être utilisé pour des affections aiguës liées à la colonne vertébrale.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre X

[la formulation ci-dessous doit être insérée]

Ne prenez jamais X:

- si vous êtes allergique au thiocolchicoside ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous êtes enceinte, pourriez tomber enceinte ou pensez que vous pourriez être enceinte
- si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants n'utilisant pas de contraception
- si vous allaitez

Avertissements et précautions

[...]

Respectez rigoureusement les doses et la durée du traitement décrites à la rubrique 3. Vous ne devez pas utiliser ce médicament à une dose plus élevée ou pour une durée dépassant 7 jours (*pour les formes orales*)/5 jours (*pour les formes IM*). Ceci est dû au fait que les produits formés dans votre organisme lorsque vous prenez thiocolchicoside à des doses élevées peuvent provoquer des lésions sur certaines cellules (nombre anormal de chromosomes). Cela a été mis en évidence lors d'études chez l'animal et d'études en laboratoire. Chez l'homme, ce type de lésions cellulaires est un facteur de risque de cancer, d'altération de la fertilité masculine et peut-être dangereux pour un enfant à naître. Parlez-en avec votre médecin si vous avez plus de questions.

Votre médecin vous renseignera sur toutes les mesures relatives à une contraception efficace et sur les risques potentiels d'une grossesse.

Enfants et adolescents

N'administrez pas ce médicament à des enfants ou des adolescents âgés de moins de 16 ans pour des raisons de sécurité.

Grossesse, allaitement et fertilité

[les formulations actuellement approuvées doivent être supprimées et remplacées par le texte suivant]

Ne prenez pas ce médicament :

- si vous êtes enceinte, pourriez tomber enceinte ou pensez que vous pourriez être enceinte.
- si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants n'utilisant pas de contraception.

Ce médicament peut mettre en danger votre enfant à naître. Ne prenez pas ce médicament si vous allaitez car ce médicament passe dans le lait maternel.

Ce médicament peut entraîner des problèmes de fertilité masculine par altération potentielle des cellules spermatiques (nombre anormal de chromosomes) ; ceci a été mise en évidence lors d'études en laboratoire (voir en rubrique 2 «Avertissements et précautions»).

3. Comment prendre X

[les formulations actuellement approuvées doivent être supprimées et remplacées par le texte suivant]

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les instructions de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

o Pour les formes orales dosées à 4 mg et 8 mg :

La dose recommandée et maximale est de 8 mg toutes les 12 heures (soit 16 mg par jour). La durée du traitement est limitée à 7 jours consécutifs.

o Pour la forme intramusculaire :

La dose recommandée et maximale est de 4 mg toutes les 12 heures (soit 8 mg par jour). La durée du traitement est limitée à 5 jours consécutifs.

o Pour les formes orale et intramusculaire :

Ne dépassez pas la dose recommandée ni la durée du traitement.

Ce médicament ne doit pas être utilisé pour un traitement à long terme (voir la rubrique 2 «Avertissements et précautions»).

Utilisation chez les enfants et les adolescents

N'administrez pas ce médicament à des enfants ou des adolescents âgés de moins de 16 ans pour des raisons de sécurité.

Si vous avez pris plus de X que vous n'auriez dû

Si vous avez pris accidentellement plus de X que vous n'auriez dû, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Si vous oubliez de prendre X

Ne doublez pas une dose pour compenser une dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

[la formulation ci-dessous doit être insérée]

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

[...]

[la formulation ci-dessous doit être insérée]

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V*. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

[*Pour le matériel imprimé, veuillez vous référer au guide annoté du modèle QRD.]

6. Contenu de l'emballage et autres informations

[les formulations actuellement approuvées doivent être supprimées et remplacées par le texte suivant]

30 comprimés/gélules pour la dose de 4 mg et 14 comprimés/gélules pour la dose de 8 mg.

10 flacons / ampoules pour la dose de 4 mg / 2 ml.