ANSM - Mis à jour le : 30/07/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIOREL 4 mg/2 ml, solution injectable (IM) en ampoule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Thiocolchicoside..... 4,0 mg

Pour une ampoule de 2 ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (IM) en ampoule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

Posologie

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.

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

Population pédiatrique

MIOREL 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

Voie intramusculaire uniquement.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;

- hypersensibilité à la colchicine ;

- grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6) ;

- chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace pendant le traitement par MIOREL et pendant 1 mois après l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.4 et 4.6) ;

- Chez les hommes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception efficace pendant le traitement par MIOREL et pendant 3 mois après l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.4 et 4.6) ;

- Troubles de l'hémostase ou traitement anticoagulant en cours (contre-indication liée à la voie intramusculaire).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Chez les patients épileptiques ou à risque de convulsions, le thiocolchicoside pouvant favoriser la survenue des crises convulsives il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfice-risque du thiocolchicoside et de renforcer la surveillance clinique. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.

Des cas d'atteintes hépatiques (par exemple hépatites cytolytiques ou cholestatiques) ont été rapportés avec le thiocolchicoside depuis sa commercialisation. Des cas graves (des hépatites fulminantes) ont été rapportés chez les patients prenant concomitamment des AINS ou du paracétamol. Les patients doivent arrêter le traitement et contacter leur médecin si des signes et symptômes d'atteintes hépatiques se développent (voir rubrique 4.8).

Précautions d'emploi

- Ne pas associer dans la même seringue le thiocolchicoside avec d'autres produits.

- Des cas de malaise de type vagal ont été observés ; par conséquent, éviter les conditions prédisposantes et surveiller une dizaine de minutes après l'injection (voir rubrique 4.8).

- Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose, c'est-à-dire « sans sodium ».

Potentiel de génotoxicité

Les études précliniques ont montré que l'un des métabolites du thiocolchicoside (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/foetotoxicité, 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 (hommes et femmes) doivent être soigneusement informés du risque potentiel d'une éventuelle grossesse et des mesures de contraception efficaces à suivre (voir rubriques

4.3 et 4.6).

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par ampoule, c’est-à-dire « sans sodium ».

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

Sans objet.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les femmes et les hommes en âge de procréer

MIOREL est contre-indiqué chez les femmes et les hommes en âge de procréer qui n’utilisent pas de contraception efficace (voir rubrique 4.3).

En raison du potentiel aneugène du thiocolchicoside et de ses métabolites, les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement par thiocolchicoside et pendant un mois après l’arrêt de celui-ci (voir rubrique 5.3).

Les hommes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces et ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement par thiocolchicoside et pendant les trois mois qui suivent l’arrêt de celui-ci (voir rubrique 4.3).

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).

MIOREL 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).

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

Les études cliniques n’ont pas mis en évidence d’altérations psychomotrices liées au thiocolchicoside.

Cependant, fréquemment une somnolence peut survenir, il doit en être tenu compte chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines.

4.8. Effets indésirables

La classification des évènements indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquent (?1/10), fréquent (?1/100 et 1/10), peu fréquent (?1/1000 et 1/100), rare (? 1/10000 et 1/1000), très rare (1/10000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Fréquence indéterminée : réactions au site d'injection, y compris douleur, érythème, gonflement autour du site d'injection, embolia cutis medicamentosa (syndrome de Nicolau).

Réactions d'hypersensibilité

- Rare : réactions d'hypersensibilité type urticaire.
- Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité type œdème de Quincke et exceptionnellement choc anaphylactique.
- Fréquence indéterminée : réactions anaphylactiques.

Réactions cutanées

- Peu fréquent : réactions cutanées allergiques type prurit, érythème, éruptions maculopapuleuses, éruptions vésiculobulleuses.

Troubles gastro-intestinaux

- Fréquent : diarrhées (voir rubrique 4.4), gastralgies.
- Peu fréquent : nausées, vomissements.

Troubles hépatobiliaires :

- Fréquence indéterminée : atteintes hépatiques (par exemple hépatite cytolytique ou cholestatique) (voir rubrique 4.4).

Troubles neuro-psychiques :

- Fréquent : somnolence.
- Rare : excitation ou obnubilation passagère.
- Fréquence indéterminée : convulsions ou récidive de crise chez les patients épileptiques, malaise de type vagal rapporté quasi exclusivement dans les minutes qui suivent une administration IM (voir rubrique 4.4).

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et

réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Sans objet.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : MYORELAXANT, code ATC : M03BX05.

(M : Muscle et Squelette)

Analogue soufré, de synthèse, d'un glucoside naturel du colchique, le thiocolchicoside se comporte pharmacologiquement comme un myorelaxant, aussi bien chez l'homme que chez l'animal. Il supprime ou atténue considérablement la contracture d'origine centrale : dans l'hypertonie spastique, il diminue la résistance passive du muscle à l'étirement et réduit ou efface la contracture résiduelle. Son action myorelaxante se manifeste également sur les muscles viscéraux : elle a été mise en évidence notamment sur l'utérus.

Par contre, le thiocolchicoside est dépourvu de tout effet curarisant : c'est en effet par l'intermédiaire du système nerveux central et non par une paralysie de la plaque motrice qu'il agit. Des travaux (1980) ont mis en évidence une affinité sélective de type agoniste du thiocolchicoside pour les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), ainsi que des propriétés agonistes glycinergiques. Il n'altère donc pas la motilité volontaire, ne provoque pas de paralysie et évite, de ce fait, tout risque respiratoire.

Enfin, le thiocolchicoside est sans influence sur le système cardiovasculaire.

Enfin, le thiocolchicoside agit également comme un antagoniste des récepteurs de type $GABA_A$ (principalement situés au niveau du cortex cérébral), cette action pharmacologique étant connue pour avoir des propriétés convulsivantes ou proconvulsivante.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration intramusculaire (IM), la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de thiocolchicoside survient en 30 mn 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 de 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.

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.

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.

5.3. Données de sécurité préclinique

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 SL.18.0740 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 des 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 foetotoxicité (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 cancérogène n'a pas été évalué.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ambiante.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule en verre de 2 ml, boîte de 5, 6 et 10.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

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

LABORATORIO FARMACEUTICO SIT S.r.l.
VIA CAVOUR 70
27035 MEDE (PV)
ITALIE

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

- 34009 334 011 0 8 : 2 ml en ampoule (verre), boîte de 6
- 34009 344 012 7 6 : 2 ml en ampoule (verre), boîte de 10
- 34009 369 095 6 4 : 2 ml en ampoule (verre), boîte de 5

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.
Liste I.