ANSM - Mis à jour le : 05/05/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIOREL 4 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Thiocolchicoside..... 4,0 mg

Pour une gélule.

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

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 8 mg toutes les 12 heures (soit 16 mg par jour). La durée du traitement est limitée à 7 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 orale.

Avaler les gélules avec un verre d'eau.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

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

- 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 4.3 et 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Chez les patients épileptiques ou à risque de convulsions, 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 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).

Potentiel de genotoxicité

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 voir 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).

En cas de diarrhée, réduire la posologie. Eventuellement, ingérer les gélules avec un pansement gastrique.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Sans objet.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

<u>Contraception chez les femmes et les hommes en âge de procréer</u>

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 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 doses, 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, quelques cas de somnolence ont été rapportés, 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).

Affections du système immunitaire

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

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

Affections gastro-intestinales

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

Affections hépatobiliaires

- Fréquence indéterminée : atteintes hépatiques (voir rubrique 4.4).

Affections du système nerveux

- Fréquent : somnolence.
- Fréquence indéterminée : convulsions ou récidive de crise chez les patients épileptiques (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

Signes et symptômes

Des signes digestifs à type de diarrhée ou de vomissement sont possibles.

Traitement

En cas de surdosage, une surveillance médicale et un traitement symptomatique sont recommandés.

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. Le mode d'action pharmacologique du thiocolchicoside est partiellement élucidé : de récents travaux (2003 et 2007) ont montré que l'activité myorelaxante résulterait d'une action agoniste sur les récepteurs glycinergiques situés principalement au niveau du tronc cérébral et de la moelle épinière. Il n'altère donc pas la motilité volontaire, ne provoque pas de paralysie et évite, de ce fait, tout risque respiratoire.

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 proconvulsivantes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le thiocolchicoside n'est pas détecté dans le plasma. Seul 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).

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 SL.18.0740 qui possède une activité pharmacologique équipotente 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 orale de thiocolchicoside radiomarqué, 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

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 voir 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 noyau *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

Lactose, amidon de maïs prégélatinisé et stéarate de magnésium.
Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à température ambiante.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

6, 12 ou 24 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
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 333 986 8 2 : 6 gélules sous plaquettes (PVC-Aluminium)
- 34009 333 987 4 3 : 12 gélules sous plaquettes (PVC-Aluminium)
- 34009 333 988 0 4 : 24 gélules sous plaquettes (PVC-Aluminium)

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.