

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ 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.

1. DÉNOMINATION

COLTRAMYL 4 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Thiocolchicoside 4,00 mg
Pour un comprimé.

Excipients à effet notoire : lactose monohydraté, saccharose.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNÉES 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

COLTRAMYL 4 mg 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 comprimés avec un verre d'eau.

4.3 Contre-indications

- 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

Mises en garde spéciales :

- 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.

- 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.

Précautions d'emploi :

- En cas de diarrhée, réduire la posologie.
- Eventuellement, ingérer les comprimés avec un pansement gastrique.
- Ce médicament contient du lactose et du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose ou au fructose, un déficit en lactase de Lapp, un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase (maladies héréditaires rares).

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

Sans objet.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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).

Coltramyl 4 mg 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, 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

Réactions d'hypersensibilité :

- Très rares cas de réactions d'hypersensibilité type urticaire, œdème de Quincke et exceptionnellement choc anaphylactique.

Réactions cutanées :

- Très rares cas de réactions cutanées type prurit, érythème, éruptions maculopapuleuses et exceptionnellement éruptions vésiculo-bulleuses.

Troubles gastro-intestinaux :

- Rares troubles digestifs : gastralgies, diarrhées, nausées et vomissements.

Troubles neuro-psychiques :

- Très rares cas de somnolence.
- Exceptionnel : convulsions ou récurrence de crise chez les patients épileptiques.

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 l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
Site internet : www.ansm.sante.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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

MYORELAXANT.

(M: Muscle et Squelette).

Analogue soufré, de synthèse, d'un glucoside naturel du colchique, le thicolchicoside 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, la thicolchicoside 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 thicolchicoside 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 thicolchicoside est sans influence sur le système cardiovasculaire.

Enfin, le thicolchicoside 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 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 LI 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 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 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 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 précliniques

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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Amidon de pomme de terre, gélatine, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, saccharose, talc.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée (poly (chlorure-acétochlorure de vinyle)/aluminium) de 10 ou 12 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

sanofi-aventis France
1-13 bd Romain Rolland
75014 PARIS.

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

- 302 505-8 : 12 comprimés sous plaquette thermoformée (poly (chlorure-acétochlorure de vinyle)/Aluminium).
- 337 615-4 : 30 comprimés sous plaquette thermoformée (poly (chlorure-acétochlorure de vinyle)/Aluminium).

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

15 Juillet 1974/4 Juillet 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Janvier 2014

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I