

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Thiozz-8 (Thiocolchicoside comprimés orodispersibles 8mg)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.

Thiozz-8 (Thiocolchicoside comprimés orodispersibles 8mg)

Chaque comprimé contient :

Thiocolchicoside.....8 mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Les comprimés orodispersibles de Thiocolchicoside sont indiqués pour le traitement d'appoint des contractions musculaires douloureuses en cas de pathologie spinale aiguë chez les adultes et les adolescents à partir de 16 ans.

4.2. Posologie et mode d'administration

Dissoudre le comprimé orodispersibles dans la bouche avec ou sans eau La dose recommandée maximale est de 8 mg toutes les 12 heures (c.-à-d. 16 mg par jour). La durée de traitement est limitée à 7 jours consécutifs.

4.3. Contre-indications

Le Thiocolchicoside ne doit pas être utilisé

- Chez les patients hypersensibles à la substance active ou à l'un des excipients.
- Pendant toute la durée de la grossesse
- Au cours de l'allaitement
- Chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception
- Chez les patients atteints de paralysie flasque, d'hypotonie musculaire

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le Thiocolchicoside peut déclencher des crises convulsives, en particulier chez les patients atteints d'épilepsie ou chez ceux présentant un risque de convulsions. Le Thiocolchicoside doit être administré avec prudence chez les patients épileptiques ou chez les patients présentant un risque de convulsions.

La dose doit être réduite en cas de présence de diarrhée suite à l'administration orale.

Les études précliniques ont démontré que l'un des métabolites du Thiocolchicoside (SL59.0955) induisait de l'aneuploïdie (c.-à-d. un nombre inégal de chromosomes dans les cellules en division) à des concentrations proches de l'exposition humaine observée avec des doses de 8 mg deux fois par jour par voie orale. L'aneuploïdie est rapportée comme facteur de risque de tératogénicité, de toxicité embryo-foetale, d'avortement spontané, de cancer et d'altération de la fertilité chez l'homme. 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

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Les patients doivent être soigneusement informés du risque potentiel d'une éventuelle grossesse et des mesures de contraception efficaces à suivre. Les comprimés orodispersibles de Thiocolchicoside contiennent de l'aspartame, qui est une source de phénylalanine. Elle peut s'avérer nocive pour les patients atteints de phénylcétonurie

Après la commercialisation du médicament, des cas d'hépatite cytolytique et cholestatique ont été rapportés avec le Thiocolchicoside. Des cas graves (par exemple, hépatite fulminante) ont été observés chez les patients qui avaient pris du paracétamol au même moment. Les patients doivent être informés de rapporter tout signe de toxicité hépatique.

La dose quotidienne maximale de 16 mg ne doit pas être excédée et doit être divisée en deux doses administrées à 12 heures d'intervalle. Si vous oubliez de prendre une dose, prenez la dose suivante en évitant de prendre les doses proches l'une de l'autre.

Effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines : Aucune étude n'a été menée sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines. Si la somnolence est un phénomène courant, il doit être pris en compte lors de la conduite ou de l'utilisation d'une machine.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Il existe des données limitées sur l'utilisation du Thiocolchicoside chez la femme enceinte. 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.

Le Thiocolchicoside est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Lors d'une étude sur la fertilité menée chez les rats, aucune altération de la fertilité n'a été observée à des doses allant jusqu'à 12mg/kg, c'est-à-dire à des niveaux de dose n'induisant aucun effet clinique. Le Thiocolchicoside et ses métabolites exercent une activité aneugène à différents niveaux de concentrations, ce qui est un facteur de risque d'altération de la fertilité chez l'homme.

Puisque le Thiocolchicoside passe dans le lait maternel, l'utilisation du Thiocolchicoside est contre-indiquée pendant l'allaitement.

Utilisation en pédiatrie

Le Thiocolchicoside ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 16 ans pour des raisons de sécurité.

Utilisation en gériatrie

Aucune donnée n'est disponible pour les patients gériatriques.

Interactions médicamenteuses

Aucune étude sur les interactions n'a été menée.

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

Associations déconseillées

Aucune étude sur les interactions n'a été menée.

Associations à prendre en compte

N'est pas applicable

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Il existe des données limitées sur l'utilisation du Thiocolchicoside chez la femme enceinte. 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.

Le Thiocolchicoside est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Lors d'une étude sur la fertilité menée chez les rats, aucune altération de la fertilité n'a été observée à des doses allant jusqu'à 12mg/kg, c'est-à-dire à des niveaux de dose n'induisant aucun effet clinique. Le Thiocolchicoside et ses métabolites exercent une activité aneugène à différents niveaux de concentrations, ce qui est un facteur de risque d'altération de la fertilité chez l'homme.

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

Aucune étude n'a été menée sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines. Si la somnolence est un phénomène courant, il doit être pris en compte lors de la conduite ou de l'utilisation d'une machine.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec le Thiocolchicoside sont les suivants :

Troubles du système immunitaire : *Peu communs* : prurit ; *Rares* : urticaire ; *Très rares* : réactions anaphylactiques, hypotension ; *Inconnus* : oedème de Quincke et choc anaphylactique après administration intramusculaire.

Troubles du système nerveux : *Communs* : somnolence ; *Rares* : agitation et opacité ; *Inconnus* : malaise associé ou dans une moindre mesure syncope vasovagale dans les minutes suivant l'administration intramusculaire, convulsions

Troubles gastro-intestinaux : *Communs* : diarrhées, maux d'estomac ; *Peu communs* : nausées, vomissements ; *Rares* : brûlures d'estomac

Troubles hépatobiliaires : *Inconnus* : hépatite cytolytique et cholestatique
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : *Peu communs* : réactions allergiques cutanées.

4.9. Surdosage

Le surdosage n'a pas été noté ou rapporté dans la littérature. En cas de surdosage, il est recommandé d'obtenir une assistance médicale et de mettre en place des mesures symptomatiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Le Thiocolchicoside est un sulfure semi-synthétique dérivé du colchicoside, démontrant une activité pharmacologique myorelaxante. *In vitro*, le Thiocolchicoside se lie uniquement aux récepteurs GABA et sensibles à la strychnine glycinergique. Dès le moment où le Thiocolchicoside agit comme antagoniste des récepteurs GABA, son effet myorelaxant peut être exercé jusqu'au niveau supraspinal, grâce à un mécanisme de régulation même si le mécanisme d'action glycinergique ne peut être exclu. Les caractéristiques d'interaction des récepteurs GABA sont qualitatifs et quantitatifs, divisés entre le Thiocolchicoside et son principal métabolite, le glucuronidé dérivé. *In vivo*, les propriétés myorelaxantes du

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Thiocolchicoside et de son principal métabolite ont été démontrées lors de divers modèles de prévision du rat et du lapin. Le manque d'effet myorelaxant du Thiocolchicoside chez le rat sans épine dorsal suggère une activité supraspinale prédominante. De même, les études électroencéphalographiques ont montré que le Thiocolchicoside et son principal métabolite sont dépourvus d'effet sédatif.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après l'administration orale, aucun Thiocolchicoside n'est détecté dans le plasma. Seuls deux métabolites sont observés : le métabolite pharmacologiquement actif SL18.0740 et un métabolite inactif SL59.0955. Pour les deux métabolites, les concentrations plasmatiques maximales surviennent 1 heure après l'administration de Thiocolchicoside. Après l'administration orale, le Thiocolchicoside est d'abord métabolisé en aglycone 3-déméthylthiocolchicine ou SL59.0955. Cette étape se produit principalement par métabolisme intestinal, expliquant l'absence de Thiocolchicoside inchangé circulant par cette voie d'administration. Le 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 l'administration orale du Thiocolchicoside. Le SL59.0955 est également déméthylée en didéméthylthiocolchicine.

Après l'administration orale, la radioactivité totale est principalement excrétée dans les selles (79 %) alors que l'excrétion urinaire ne représente que 20 %. Aucun Thiocolchicoside inchangé n'est excrété, que ce soit dans l'urine ou dans les fèces. Le SL18.0740 et le SL59.0955 sont retrouvés dans l'urine et dans les fèces tandis que le didéméthylthiocolchicine n'est retrouvé que dans les fèces. Après l'administration orale de Thiocolchicoside, le métabolite SL18.0740 est éliminé avec un t apparent $1/2$ allant de 3,2 à 7 heures et le métabolite SL59.0955 a un t d'environ 0,8h.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le profil du thiocolchicoside a été évalué *in vitro* et *in vivo* après administration parentérale et orale. Le thiocolchicoside a été bien toléré après administration orale pendant des périodes allant jusqu'à 6 mois chez le rat et le primate non humain lorsqu'il a été administré à des doses répétées inférieures ou égales à 2 mg/kg/jour chez le rat et inférieures ou égales à 2,5 mg/kg/jour chez le primate non humain, et par voie intramusculaire chez le primate à doses répétées jusqu'à 0,5 mg/kg/jour pendant 4 semaines. À fortes doses, le thiocolchicoside a provoqué des vomissements chez le chien, de la diarrhée chez le rat et des convulsions chez les rongeurs et les non-rongeurs après une administration aiguë par voie orale. Après administration répétée, le thiocolchicoside a induit des troubles gastro-intestinaux (entérite, vomissements) par voie orale et des vomissements par voie IM. Le thiocolchicoside lui-même n'a pas induit de mutation génique chez les bactéries (test d'Ames), de lésions chromosomiques *in vitro* (test d'aberration chromosomique dans les lymphocytes humains) et de lésions chromosomiques *in vivo* (micronoyau *in vivo* dans la moelle osseuse de souris administré par voie intrapéritonéale). Le principal métabolite glucuro-conjugué SL18.0740 n'a pas induit de mutation génique chez les bactéries (test d'Ames) ; cependant, il induit des lésions chromosomiques *in vitro* (test *in vitro* du micronoyau sur lymphocytes humains) et des lésions chromosomiques *in vivo* (test *in vivo* du micronoyau sur moelle osseuse de souris administré

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

par voie orale). Les micronoyaux résultaient principalement de la perte de chromosomes (micronoyaux positifs au centromère après coloration du centromère FISH), suggérant des propriétés aneugènes. L'effet aneugène du SL18.0740 a été observé à des concentrations dans le test in vitro et à des expositions plasmatiques de l'ASC dans le test in vivo supérieures (plus de 10 fois basées sur l'ASC) à celles observées dans le plasma humain à des doses thérapeutiques. Le métabolite aglycone (3-déméthylthiocolchicine-SL59.0955) formé principalement après administration orale a induit des lésions chromosomiques in vitro (test du micronoyau in vitro sur des lymphocytes humains) et des lésions chromosomiques in vivo (test du micronoyau oral in vivo sur de la moelle osseuse de rat administrée par voie orale). Les micronoyaux résultaient principalement de la perte de chromosomes (micronoyaux positifs au centromère après coloration centromère FISH ou CREST), suggérant des propriétés aneugènes. L'effet aneugène du 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 aux doses thérapeutiques de 8 mg deux fois par jour per os. L'effet aneugène dans les cellules en division peut entraîner 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 tératogénicité, d'embryotoxicité/d'avortement spontané, d'altération de la fertilité masculine, lors de l'impact sur les cellules germinales et un facteur de risque potentiel de cancer lors de l'impact sur les cellules somatiques. La présence du métabolite aglycone (3-déméthylthiocolchicine-SL59.0955) après administration intramusculaire n'a jamais été évaluée, par conséquent sa formation par cette voie d'administration ne peut être exclue. Chez le rat, une dose orale de 12 mg/kg/jour de thiocolchicoside a provoqué des malformations majeures ainsi qu'une fœtotoxicité (retard de croissance, mort embryonnaire, altération du taux de distribution sexuelle). La dose sans effet toxique était de 3 mg/kg/jour. Chez le lapin, le thiocolchicoside a montré une maternotoxicité à partir de 24 mg/kg/jour. De plus, des anomalies mineures ont été observées (côtes surnuméraires, retard d'ossification). Dans une étude de fertilité réalisée chez le rat, aucune altération de la fertilité n'a été observée à des doses allant jusqu'à 12 mg/kg/jour, c'est-à-dire à des niveaux de dose n'induisant aucun effet clinique. Le thiocolchicoside et ses métabolites exercent une activité aneugène à différents niveaux de concentration, ce qui est reconnu comme un facteur de risque d'altération de la fertilité humaine. Le potentiel cancérigène n'a pas été évalué.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol (Pearlitol SD 200) USP, Aspartame BP, Eau purifiée BP/EP, Crosspovidone (Polyplasdone Ultra-10) - Grade USP-NF à faible peroxide Stéarate de magnésium (qualité végétale) BP/Ph.Eur.

6.2. Incompatibilités

N'est pas applicable

6.3. Durée de conservation

24 mois.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver en dessous de 30 ° C, dans un endroit sec

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Thiozz -8: plaquette alvéolée de 10 comprimés. 1 de telles ampoules sont emballées dans un boîte de présentation imprimée avec un dépliant.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

N'est pas applicable

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

Ipca Laboratories Ltd.
Regd. Office: 48,
Kandivli Industrial Estate,
Mumbai 400 067, India.

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

N'est pas applicable

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

N'est pas applicable

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Juin 2021

11. DOSIMETRIE

N'est pas applicable

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

N'est pas applicable