



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

03 octobre 2012

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 28/09/2007 (JO du 29/04/2009)

THIOLCHICOSIDE BIOGARAN 4 mg, comprimé en plaquettes thermoformées PVC-aluminium
B/24 (CIP : 359 711-6)

Laboratoires BIOGARAN

thiolchicoside

Code ATC : M03BX05 (myorelaxants à action centrale)

Date de l'AMM (procédure nationale) : 09/07/2002

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications thérapeutiques :

« Traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie. »

Posologie : cf. RCP

Données de prescription :

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel février 2012), cette spécialité fait l'objet de 19 000 prescriptions. Le faible nombre de prescription ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

Analyse des données disponibles :

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité.

Les données de pharmacovigilance internationales (PSUR) présentées, couvrant la période du 9 novembre 2006 au 8 novembre 2011, ont été prises en compte.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) a été modifié le 24 avril 2012 dans le cadre de l'harmonisation de l'information médicale des spécialités à base de thiocolchicoside notamment les rubriques : contre-indications, les effets indésirables, risque de convulsion chez les épileptiques), mises en garde, grossesse et allaitement (la contre-indication relative pendant le 1^{er} trimestre devient une contre-indication absolue pendant toute la grossesse), cf. tableau en annexe.

La commission prend acte de ces modifications communes à l'ensemble des spécialités à base de thiocolchicoside.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.

Au total, les données disponibles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence du 6 juin 2007.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Parmi les contractures musculaires douloureuses, les situations les plus fréquentes sont les lombalgies aiguës et chroniques. Celles-ci n'entraînent pas de complications graves, mais peuvent entraîner une dégradation de qualité de vie.

Cette spécialité est un médicament d'appoint et entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité reste moyen.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par THIOCOLCHICOSIDE BIOGARAN 4 mg, comprimé **reste faible.**

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 15%

Annexe Modifications du RCP de la spécialité THIOCOLCHICOSIDE BIOGARAN 4 mg, intervenues depuis le dernier avis de la commission de 2007

Rectificatif d'AMM du 06/03/2003	Rectificatif d'AMM du 24/04/2012
4.3. Contre-indications Ce médicament est contre indiqué en cas : • d'hypersensibilité au thiocolchicoside ou à l'un des excipients, • d'allaitement. Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi En cas de diarrhée, réduire la posologie. Éventuellement, ingérer les comprimés avec un pansement gastrique. En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou d'un déficit en lactase. 4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du thiocolchicoside lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse. Cet argument ne constitue pas l'élément systématique pour conseiller une interruption thérapeutique de grossesse mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale soignée. <u>Allaitement</u> Ce médicament est contre-indiqué en cas d'allaitement. Sans objet. 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Sans objet. 4.8. Effets indésirables	4.3. Contre-indications • Hypersensibilité au thiocolchicoside, à la colchicine ou à l'un des excipients. • Grossesse et allaitement. 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> 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. <u>Précautions d'emploi</u> • En cas de diarrhée, réduire la posologie. • Éventuellement, ingérer les comprimés 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). 4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du thiocolchicoside lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation de ce médicament est contre-indiquée pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). <u>Allaitement</u> Compte tenu du passage du thiocolchicoside dans le lait, l'allaitement est contre-indiqué pendant la prise de ce médicament. 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

Rectificatif d'AMM du 06/03/2003	Rectificatif d'AMM du 24/04/2012
Possibilité de manifestations allergiques cutanées au thiocolchicoside. Rares troubles digestifs : gastralgies, diarrhées. 4.9. Surdosage Sans objet. 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques MYORELAXANT A ACTION CENTRALE, 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'hypertoniespastique, 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. Des travaux 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.	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 vésiculobulleuses. 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. 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 MYORELAXANT. (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. Lethiocolchicoside est sans influence sur le système cardiovasculaire. Enfin, le thiocolchicoside agit également comme un

Rectificatif d'AMM du 06/03/2003	Rectificatif d'AMM du 24/04/2012
5.3. Données de sécurité préclinique Chez le rat, à la dose de 12 mg/kg, le thiocolchicoside entraîne des malformations majeures ainsi qu'une foetotoxicité (retard de croissance, mort embryonnaires, sex ratio non équilibré). La dose sans effet toxique est de 3 mg/kg. Chez le lapin, le thiocolchicoside entraîne une maternotoxicité à partir de 24 mg/kg. Des anomalies mineures sont aussi retrouvées (côtes surnuméraires, retards d'ossification).	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. 5.3. Données de sécurité préclinique Pharmacologie animale Le profil pharmacologique du thiocolchicoside a été évalué <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> après administration parentérale et orale. Toxicité aiguë À doses élevées administrées par voie orale, le thiocolchicoside induit des nausées chez le chien, de la diarrhée chez le rat et des convulsions chez les rongeurs et les non-rongeurs. Toxicité chronique Le thiocolchicoside a été bien toléré pour des périodes d'administration par voie orale allant jusqu'à 6 mois chez le rat et chez le primate non-humain, jusqu'à 4 semaines par voie intramusculaire chez le primate non-humain. Le thiocolchicoside a été administré par voie orale pendant 6 mois à doses répétées inférieures ou égales à 2 mg/kg/jour chez le rat et à des doses inférieures ou égales à 2,5 mg/kg/jour chez le primate non-humain. Le thiocolchicoside a aussi été administré par voie intramusculaire (I.M) chez le primate non-humain à doses répétées de 0,5 mg/kg/jour pendant 4 semaines. Par voie orale le thiocolchicoside a induit des troubles gastro-intestinaux (nausées et entérite) et par voie I.M. des vomissements. Carcinogénèse Le potentiel carcinogène du thiocolchicoside n'a pas été évalué. Mutagénèse Bien que le métabolite principal soit aneugénique, le thiocolchicoside est dépourvu d'effet mutagène lorsqu'il est utilisé à doses thérapeutiques. Tératogénèse Chez le rat, à la dose de 12 mg/kg, le thiocolchicoside entraîne des malformations majeures ainsi qu'une foetotoxicité (retard de croissance, morts embryonnaires, sexe ratio non équilibré). La dose sans effet toxique est de 3 mg/kg. Chez le lapin, le thiocolchicoside entraîne une maternotoxicité à partir de 24 mg/kg. Des anomalies mineures sont aussi retrouvées (côtes surnuméraires, retards d'ossification). Un effet tératogène et une toxicité périnatale ont été observés à très hautes doses. Aucun effet tératogène du thiocolchicoside n'a été décrit aux doses allant jusqu'à 3 mg/kg/jour. Fertilité Ce médicament n'induit pas d'effet sur la fertilité malgré l'effet aneugénique du principal métabolite