

tiocolchicosídeo

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

**Solução Injetável
4 mg/2 mL**

tiocolchicosídeo

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

tiocolchicosídeo

APRESENTAÇÃO

Solução Injetável 2 mg/mL: caixa com 25 ampolas de vidro âmbar com 2 mL.

USO INTRAMUSCULAR.

USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 2 mL contém 4 mg de tiocolchicosídeo.

Cada 1 mL da solução injetável contém 2 mg de tiocolchicosídeo.

Excipientes: ácido cítrico monoidratado, cloreto de sódio, citrato de sódio di-hidratado, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento adjuvante e em curto prazo de dores de contraturas musculares em patologias agudas da coluna vertebral.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo placebo-controlado, duplo-cego, randomizado, avaliou a eficácia de tiocolchicosídeo oral (8 mg, duas vezes ao dia) no tratamento de dor lombar baixa aguda (n = 98) (Marcel et al, 1990a). Tiocolchicosídeo reduziu significativamente a dor, o número de comprimidos analgésicos tomados e a rigidez vertebral, e, melhorou a habilidade de desenvolver atividades rotineiras diárias nos 5 dias após o início da terapia; a opinião subjetiva dos pacientes foi altamente favorável. O medicamento foi bem tolerado neste estudo.

A eficácia e a tolerabilidade do tiocolchicosídeo foi objeto de um estudo fármaco-epidemiológico aberto (Eandi et al, 1992a) que envolveu 5.212 pacientes internados em Ortopedia e Traumatologia com espasmo muscular e contraturas (45% na coluna lombar, 23% da coluna cervical, 16% membros inferiores, ombros 9%, 7% coluna torácica, 16% de outros sítios). A terapia foi geralmente administrada por via intramuscular, e a duração do tratamento foi de 6 a 10 dias. Avaliações dos investigadores revelaram uma excelente resposta em 40% dos casos, uma boa resposta em 41%, e uma resposta moderada em 12%. Nenhuma eficácia foi relatada em 3,5% dos casos. Os efeitos adversos foram mínimos (cerca de 1% dos pacientes).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arienti G, Cavenaghi D, Clementi M, et al: L'impiego topico del tiocolchicoside nella patologia traumatica minore in campo sportivo. Rilievi clinici e termografici. Ortopedia e Traumatologia Oggi 1983a; III:57-63.
2. Eandi M, Genazzani E, Della Pepa C, et al: Ricerca farmacoepidemiologica in fase IV sulla efficacia e tollerabilita del prodotto Muscoril(R). Ortopedia e Traumatologia Oggi 1992a; XII:138-148.
3. Marcel C, Rezvani M, & Revel M: Evaluation of thicolchicoside administered alone in acute low-back pain. Presse Med 1990a; 19:1133-1136.
4. Pietrogrande V, Cherubino P, Peretti G, et al: Studio policentrico randomizzato, doppio cieco: Muscoril(R) capsule e fiale vs placebo in patologie ortopedico-traumatologiche. Ortopedia e Traumatologia Oggi 1992a; XII:132-137.
5. Ventura R, Leonardi M, Mastropaolo M, et al: Studio clínico sull'uso del tiocolchicoside nella patologia ortopedica. Ortopedia e Traumatologia Oggi 1983; III:64-72.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Farmacodinâmica

O tiocolchicosídeo é um derivado sulfuroso de um glicósido natural de colchicina. Atua farmacologicamente como miorrelaxante, tanto em seres humanos como em animais.

O tiocolchicosídeo promove uma atenuação ou supressão considerável da contração de origem central: na hipertonia espástica, diminui a resistência passiva do músculo estriado e reduz ou suprime o aparecimento da contratura residual.

A sua ação miorrelaxante manifesta-se igualmente sobre os músculos viscerais (notavelmente sobre o útero).

O tiocolchicosídeo está desprovido de qualquer efeito curarizante. Atua por meio do sistema nervoso central e não por uma paralisia da placa motriz.

Estudos realizados em 1980 evidenciaram uma afinidade seletiva do tipo agonista do tiocolchicosídeo por receptores do GABA, assim como propriedades agonistas glicinérgicas.

Por outro lado, o tiocolchicosídeo não altera a motilidade voluntária, não provoca paralisia e evita, deste modo, todo risco respiratório.

Finalmente, tiocolchicosídeo não influi no sistema cardiovascular.

Farmacocinética

Absorção

Após administração intramuscular, a concentração plasmática máxima de tiocolchicosídeo ocorre em 30 minutos e atingem valores de 113 ng/mL após dose de 4 mg e 175 ng/mL após dose de 8 mg. Os valores correspondentes a AUC são, respectivamente, 283 e 417 ng.h/mL.

O metabólito farmacologicamente ativo SL18.0740 também é observado em concentrações menores com C_{max} de 11,7 ng/mL ocorrendo 5h após a dose e AUC de 83 ng.h/mL.

Não há dados disponíveis para o metabólito inativo SL59.0955.

Distribuição

O volume aparente de distribuição de tiocolchicosídeo é estimado por volta de 42,7 L após administração intramuscular de 8 mg. Não há dados disponíveis para os dois metabólitos.

Eliminação

Após administração intramuscular, a meia-vida aparente de eliminação ($t_{1/2}$) de tiocolchicosídeo é de 1,5 h e o clearance plasmático de 19,2 L/h.

Dados de segurança não clínica Farmacologia Animal

O perfil do tiocolchicosídeo tem sido avaliado “in vitro” e “in vivo” seguido de administração parenteral e oral.

Toxicidade Aguda

Em altas doses, o tiocolchicosídeo induziu êmese em cães, diarreia em rato e convulsões tanto em roedores quanto em não-roedores após administração por via oral.

Toxicidade Crônica

Tiocolchicosídeo foi bem tolerado, seguido de administração oral, por períodos de até 6 meses tanto em rato quanto em primata não-humano quando administrado em repetidas doses de menos ou igual a 2 mg/kg/dia em rato e menos ou igual a 2,5 mg/kg/dia em primata não-humano e, pela via intramuscular, em primata em repetidas doses de até 0,5 mg/kg/dia por 4 semanas.

Após administração repetida, tiocolchicosídeo induziu êmese por via intramuscular.

Carcinogenicidade

O potencial carcinogênico não foi avaliado.

Genotoxicidade

Tiocolchicosídeo não induziu mutação genética em bactéria (teste Ames), lesões cromossômicas “in vitro” (testes de aberrações cromossômicas em linfócitos humanos) e lesões cromossômicas “in vivo” (micronúcleos intraperitoneais em medula óssea do rato “in vivo”).

O principal metabólito glicuro conjugado, o SL18.0740, não induziu mutação genética em bactéria (teste Ames), no entanto induziu lesões cromossômicas “in vitro” (teste de micronúcleos em linfócitos humanos “in vitro”) e lesões

cromossômicas in vivo (teste oral de micronúcleos em medula óssea de rato “in vivo”). O micronúcleo resultou predominantemente da perda cromossômica (micronúcleo centrômero positivo após coloração de centrômero FISH), sugerindo propriedades aneugênicas. O efeito aneugênico de SL18.0740 foi observado em concentrações no teste “in vitro” e em exposições de AUC no plasma do teste “in vivo” maiores (mais de 10 vezes baseada na AUC) do que as concentrações observadas no plasma humano em doses terapêuticas.

O metabólito aglicon (3-desmetil tiocolchicina – SL59.0955) induziu lesão cromossômica “in vitro” (teste de micronúcleo em linfócitos humanos “in vitro”) e lesão cromossômica “in vivo” (teste oral de micronúcleos em medula óssea de rato “in vivo”). O micronúcleo resultou predominantemente da perda cromossômica (micronúcleo centrômero positivo após coloração de centrômero FISH ou CREST), sugerindo propriedades aneugênicas. O efeito aneugênico de SL59.0955 foi observado no teste “in vitro” e nas exposições do teste “in vivo” com concentrações próximas daquelas observadas no plasma humano com doses terapêuticas de 8 mg duas vezes ao dia por via oral.

O efeito aneugênico nas células em divisão pode resultar em células aneuploides. Aneuploidia é uma modificação no número de cromossomos e perda de heterozigidade, que é reconhecida como fator de risco para teratogenicidade, embriotoxicidade/aborto espontâneo, fertilidade masculina prejudicada, quando afeta células germinativas e câncer quando afeta células somáticas.

Teratogenicidade

Em ratos, a dose de 12 mg/kg de tiocolchicosídeo causou malformações juntamente com fetotoxicidade (retardo no crescimento, morte do embrião, alteração da taxa de distribuição por sexo). A dose sem efeitos tóxicos foi de 3 mg/kg. Nos coelhos, tiocolchicosídeo mostrou maternotoxicidade com dose a partir de 24 mg/kg. Além disto, anormalidades menores têm sido observadas (costelas supernumerárias, ossificação retardada).

Prejuízo da fertilidade

Em um estudo de fertilidade em ratos, nenhum prejuízo à fertilidade foi observado com doses de até 12 mg/kg, ou seja, nível de dose que não induz nenhum efeito clínico. O tiocolchicosídeo e seus metabólitos exercem atividade aneugênica em diferentes concentrações (ver item “Genotoxicidade”), que é reconhecida como um fator de risco para prejudicar a fertilidade humana masculina (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

4. CONTRAINDICAÇÕES

O tiocolchicosídeo é contraindicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade ao tiocolchicosídeo ou a qualquer outro componente da fórmula, na gravidez e lactação e em pacientes que apresentam hipersensibilidade conhecida à colchicina. O tiocolchicosídeo não deve ser utilizado por mulheres em idade fértil que não estejam utilizando métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante 1 mês após a interrupção do tratamento.

O tiocolchicosídeo não deve ser utilizado por homens que não estão dispostos a usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com tiocolchicosídeo e por 3 meses após a interrupção do tratamento (vide “Advertências e Precauções” e “gravidez, lactação e fertilidade”).

Categoria de risco na gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas durante todo o período da gestação ou por mulheres que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Este medicamento é contraindicado para menores de 16 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em estudos pré-clínicos, um dos metabólitos de tiocolchicosídeo (SL59.0955) induziu a aneuploidia (ou seja, número desigual de cromossomos nas células em divisão) em concentrações próximas à exposição humana observada em doses de 8 mg duas vezes ao dia por via oral. Aneuploidia é relatada como um fator de risco para teratogenicidade, toxicidade embrio-fetal/aborto espontâneo, câncer e prejuízo da fertilidade masculina. Como medida de precaução, o uso deste medicamento administrado por via intramuscular em doses maiores que 4 mg a cada 12 horas ou o tratamento por mais de 5 dias não é recomendado. (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Foram relatados, pós-comercialização, casos de hepatite citolítica e colestática com o tiocolchicosídeo. Casos severos, como hepatite fulminante, têm sido reportados em pacientes com uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroidais ou paracetamol. Pacientes devem ser orientados a descontinuar o tratamento e comunicar qualquer sinal de hepatotoxicidade (ver item “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

O tiocolchicosídeo pode desencadear convulsões especialmente em pacientes com epilepsia ou naqueles pacientes com risco de convulsões.

Os pacientes (ambos homens e mulheres) devem ser cuidadosamente informados sobre os riscos potenciais de uma possível gravidez e sobre métodos contraceptivos eficazes a serem seguidos.

Deve-se sempre respeitar o intervalo de 12 horas entre duas administrações consecutivas, em razão da meia vida de eliminação do metabólito SL59.0955, com o objetivo de minimizar a exposição ao referido metabólito.

PRECAUÇÕES

Em caso de diarreia o tratamento com tiocolchicosídeo deve ser descontinuado.

O tiocolchicosídeo não deve ser misturado com outros medicamentos na mesma seringa.

Casos de síncope vasovagal têm sido observados e, portanto, o paciente deve ser monitorado após a administração da solução injetável (ver item “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

A síndrome de Nicolau (“Embolia cutis-medicamentosa” e “dermatite tipo livedo”), é uma necrose isquêmica iatrogênica incomum da pele e tecidos mais profundos. A síndrome de Nicolau foi relatada com a injeção de tiocolchicosídeo e pode ser reduzida seguindo as técnicas apropriadas de injeção intramuscular.

Gravidez, lactação e fertilidade

Estudos conduzidos em animais mostraram toxicidade reprodutiva, incluindo efeitos teratogênicos (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “Dados de segurança não clínica”).

Não existem dados clínicos suficientes para avaliar a segurança do uso na gravidez. Por consequência, tiocolchicosídeo é contraindicado na gravidez e em mulheres em idade fértil que não estejam utilizando métodos contraceptivos eficazes (vide “Contraindicações”).

Como ocorre a passagem de tiocolchicosídeo para o leite materno, é contraindicado o seu uso durante a amamentação.

Em um estudo de fertilidade realizado em ratos, não foi observado nenhum comprometimento da fertilidade em doses de até 12 mg/kg, ou seja, em níveis de dose que não induzam nenhum efeito clínico. O tiocolchicosídeo e seus metabólitos exercem atividade aneugênica em diferentes níveis de concentração, o que é um fator de risco de comprometimento da fertilidade humana (vide “Dados de segurança não clínica”).

Contraceção em pacientes do sexo feminino e masculino

Devido ao potencial aneugênico do tiocolchicosídeo, as pacientes do sexo feminino com potencial de procriação devem usar medidas contraceptivas eficazes enquanto são tratadas com tiocolchicosídeo e durante 1 mês após a interrupção do tratamento.

Pacientes do sexo masculino devem usar medidas contraceptivas eficazes e não conceber filhos durante o tratamento com tiocolchicosídeo e por 3 meses após a interrupção do tratamento (vide “Contraindicações”).

Populações especiais

Pacientes Idosos

Não há advertências e recomendações especiais sobre o uso adequado desse medicamento por pacientes idosos.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não existem dados disponíveis no efeito de dirigir veículos ou operar máquinas. Estudos clínicos concluíram que tiocolchicosídeo não tem efeito no desempenho psicomotor. Entretanto geralmente pode ocorrer sonolência e isto deve ser levado em consideração quando dirigir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Anti-inflamatórios não-esteroidais ou paracetamol: casos severos (como hepatite fulminante), têm sido reportados em pacientes com uso concomitante de anti-inflamatórios não-esteroidais ou paracetamol. Pacientes devem ser orientados a comunicar qualquer sinal de hepatotoxicidade (ver item “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Aplicável a formulações sistemáticas apenas:

Benzodiazepínicos: baseado em propriedades farmacodinâmicas do tiocolchicosídeo, o seu uso pode levar a sintomas de abstinência de benzodiazepínicos (como exacerbação da ansiedade ou insônia).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O tiocolchicosídeo deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data da fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: solução límpida amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Atenção: medicamentos parenterais devem ser bem inspecionados visualmente antes da administração, para se detectar alterações de coloração ou presença de partículas sempre que o recipiente e a solução assim o permitirem.

A dose recomendada e máxima é de 4 mg a cada 12 horas (8 mg por dia). A duração do tratamento não deve exceder 5 dias consecutivos.

Doses excedentes da recomendada ou tratamento de longo prazo devem ser evitadas (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Devido a casos de síncope vasovagal, o paciente deve ser monitorado após a administração da solução injetável.

Não há estudos dos efeitos de tiocolchicosídeo administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intramuscular.

Deve-se sempre respeitar o intervalo de 12 horas entre duas administrações consecutivas, em razão da meia vida de eliminação do metabólito SL59.0955, com o objetivo de minimizar a exposição ao referido metabólito.

INSTRUÇÕES

Modo de usar:

1. Deixar a ampola na posição de aproximadamente 45° (minimizando o risco de que partículas caiam dentro da ampola).



2. Com a ponta do dedo polegar fazer apoio no estrangulamento (lado oposto ao ponto de tinta e a incisão). Com o dedo indicador envolver a parte superior da ampola (balão), pressionando-a para trás.



9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum $\geq 10\%$

Reação comum ≥ 1 e $< 10\%$

Reação incomum $\geq 0,1\%$ e $< 1\%$

Reação rara $\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$

Reação muito rara $< 0,01\%$

Desconhecida (não pode ser estimada com os dados disponíveis)

Distúrbios do sistema imunológico

Reações anafiláticas, tais como:

Incomum: pruridos.

Rara: urticária.

Desconhecida: edema angioneurótico, choque anafilático após injeção intramuscular.

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: sonolência.

Desconhecida: síncope vasovagal, geralmente ocorrendo poucos minutos após injeção intramuscular, convulsões (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Distúrbios gastrintestinais

Comum: diarreia (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”), gastralgia.

Incomum: náusea; vômitos.

Distúrbios gerais e condições do local de administração

Desconhecido: Reações no local da injeção incluindo inchaço, eritema, prurido e dor no local da injeção e síndrome de Nicolau (“Embolia cutis medicamentosa” e “dermatite tipo livedo”), após a injeção intramuscular.

Distúrbios hepatobiliares

Desconhecida: hepatite citolítica e colestática (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Incomum: reações alérgicas na pele.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nenhum sintoma específico de sobredosagem foi relatado em pacientes tratados com tiocolchicosídeo. Se ocorrer sobredosagem, supervisão médica e medidas sintomáticas de suporte são recomendadas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro MS 1.0041.0222

Farmacêutico Responsável: Cíntia M. P. Garcia

CRF-SP 34871

Fabricado por:

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Anápolis – GO

Registrado por:

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Av. Marginal Projetada, 1652 – Barueri – SP

C.N.P.J 49.324.221/0001-04

Indústria Brasileira.



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 19/04/2023.

ME 20002191V05



SAC 0800 7073855
fresenius.br@fresenius-kabi.com

