

TIOCOLCHICOSÍDEO

Blau Farmacêutica S.A.
Solução Injetável
2 mg/mL

MODELO DE BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE RDC 47/09

tiocolchicosídeo

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO

Solução injetável de 2 mg/mL. Embalagem com 3 ampolas de 2 mL.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução injetável contém: tiocolchicosídeo.....2 mg
excipientes q.s.p.....1 mL
(citrate de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, ácido cítrico e água para injetáveis)

I) 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 thiocolchicoside 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, Mastropalo M, et al: Studio clinico 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 glicosídeo natural de colchicina. Atua farmacologicamente como miorelaxante, 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 miorelaxante 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, o tiocolchicosídeo não influi no sistema cardiovascular.

Farmacocinética

Absorção

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

O metabólito farmacologicamente ativo SL18.0740 também é observado em concentrações menores com Cmax de 11,7 ng/mL ocorrendo 5h após a dose e ASC 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 ASC no plasma do teste *in vivo* maiores (mais de 10 vezes baseadas na ASC) 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 heterozigossidade, 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 (vide “Genotoxicidade”), que é reconhecida como um fator de risco para prejudicar a fertilidade humana masculina (vide “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 ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

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. A aneuploidia é relatada como um fator de risco para teratogenicidade, toxicidade embriofetal/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 (vide item “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 (vide item “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 (vide item “Reações Adversas”).

A síndrome de Nicolau (“Embolia cútis-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 (vide item “Advertências e Precauções” e “Dados de segurança não clínica”).

Não existem dados clínicos suficientes para avaliar a segurança do uso na gravidez. Por consequência, o tiocolchicosídeo é contraindicado na gravidez e em mulheres em idade fértil que não estejam utilizando métodos contraceptivos eficazes (vide item “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. Os pacientes devem ser orientados a comunicar qualquer sinal de hepatotoxicidade (vide “Reações Adversas”).

Aplicável a formulações sistêmicas 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°C e 30°C.

Prazo de validade: 24 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 injetável amarela, límpida, com odor característico, isento de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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 (vide item “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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum $\geq 10\%$

Reação comum $\geq 1\%$ 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 (vide item “Advertências e Precauções”).

Distúrbios gastrointestinais

Comum: diarreia (vide item “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 cútis medicamentosa” e dermatite tipo livedo”), após a injeção intramuscular.

Distúrbios hepatobiliares

Desconhecida: hepatite citolítica e colestática (vide item “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.

II) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1637.0106

Registrado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0001-60

Rodovia Raposo Tavares, Km 30,5, nº 2833

CEP: 06705-030. Cotia, SP.

www.blau.com

Produzido por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0013-01

Rua Adherbal Stresser, nº 84

CEP: 05566-000. São Paulo, SP.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/03/2014	0160864/14-9	10459- GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2014	0160864/14-9	10459- GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2014	Todos	VPS	Todas
16/09/2015	0826111/15-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2015	0826111/15-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2015	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? /4. CONTRAINDICAÇÕES 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?/ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Todas
23/05/2016	1798661/16-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/05/2016	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/05/2016	DIZERES LEGAIS	VPS	Todas
16/12/2019	3473114/19-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES. 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.	VPS	Todas

30/01/2024	0115439/24-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E RECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Todas
-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	APRESENTAÇÃO 4. CONTRAINDICAÇÕES DIZERES LEGAIS	VPS	2 MG/ML SOL INJ CX 3 AMP VD TRANS X 2 ML