

TIOCOLCHICOSÍDEO

Blau Farmacêutica S.A.
Solução Injetável
2 mg

MODELO DE BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE RDC 47/09**tiocolchicosídeo**

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Solução Injetável contendo 4 mg de tiocolchicosídeo em 2 mL. Embalagens contendo 1, 3, 6 ou 12 ampolas de 2 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAMUSCULAR**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada mL de solução injetável contém:

tiocolchicosídeo..... 2 mg
excipientes q.s.p..... 1 mL
(citrato 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 de curta duração das dores de contraturas musculares e torcicolo.

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 do tiocolchicosídeo no tratamento da contratura muscular após a cirurgia artroscópica de joelho para a síndrome patelo-femoral, lesões meniscais ou plicas patológicas foi avaliada em um estudo duplo-cego de grupos paralelos, (Lebaux & Questel, 1996a). Sessenta e três pacientes foram randomizados para receber tiocolchicosídeo 16 miligramas por dia ou tetrazepan 100 mg por dia. Thiocolchocosídeo foi significativamente superior à tetrazepan no que diz respeito à melhora da dor, contratura muscular, e a atividade funcional da articulação do joelho (grau e ângulo de flexão / extensão). A tolerância foi melhor nos pacientes tratados com tiocolchicosídeo; pacientes do grupo tetrazepan demonstraram alteração mais acentuada de vigília.

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).

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, o tiocolchicosídeo não influiu 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 Cmax 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, o $t_{1/2}$ aparente de tiocolchicosídeo é de 1,5h e o clearance plasmático de 19,2L/h.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Tiocolchicosídeo é contraindicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade ao tiocolchicosídeo ou a qualquer outro componente da fórmula, gravidez e lactação e aos pacientes que apresentam hipersensibilidade conhecida à colchicina.

Categoria de risco na gravidez: X.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Nos estudos pré-clínicos, um dos metabólitos de tiocolchicosídeo (SL59.0955) induziu a aneuploidia 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 em doses maiores que a recomendada ou em tratamento a longo prazo deve ser evitado (vide 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 comunicar qualquer sinal de hepatotoxicidade (vide Reações Adversas).

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

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 "Reações Adversas").

Gravidez e lactação

Estudos conduzidos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (vide Advertências e Precauções e Dados de segurança não clínica). Não existem dados clínicos suficientes para avaliar a segurança do uso na gravidez. Deste modo, o risco potencial para o embrião e feto é desconhecido. Por consequência, tiocolchicosídeo é contraindicado na gravidez (vide Contraindicações).

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

Categoria de risco na gravidez: X.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

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.

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 emese 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 emese 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 aglícônico (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 aneuplóides. Aneuploidia é uma modificação no número de cromossomos e perda de heterozigosidade, 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

O efeito teratogênico e a toxicidade perinatal foram demonstrados em ensaios com altas doses. Não houve evidência de efeitos teratogênicos de tiocolchicosídeo em doses de até 3 mg/kg/dia.

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).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há relato de interações medicamentosas até o momento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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 excessivas da recomendada ou tratamento a longo prazo devem ser evitados (vide 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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10).

Reação comum (> 1/100 e < 1/10).

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100).

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000).

Reação muito rara (< 1/10.000).

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 Advertências e Precauções).

Distúrbios gastrintestinais

Comum: diarreia (vide Advertências e Precauções), gastralgia.

Incomum: náusea; vômitos.

Distúrbios hepatobiliares

Desconhecida: hepatite citolítica e colestática (vide Advertências e Precauções).



Distúrbios da pele e tecido subcutâneo
Incomum: reações alérgicas na pele.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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

II) DIZERES LEGAIS

Farm. Resp.: Satoro Tabuchi - CRF-SP nº 4.931
Reg. MS nº 1.1637.0106

Fabricado por:

Blaū Farmacêutica S.A.
CNPJ 58.430.828/0013-01
Rua Adherbal Stresser, 84
CEP 05566-000– São Paulo – SP
Indústria Brasileira

Registrado por:

Blaū Farmacêutica S.A.
CNPJ 58.430.828/0001-60
Rodovia Raposo Tavares
Km 30,5 nº 2833 - Prédio 100
CEP 06705-030 Cotia – SP
Indústria Brasileira

Venda sob prescrição médica



B-21258-02

Histórico de Alteração da Bula

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	-	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	06/03/2014	Todos	VP/VPS	Todas