



**COLTRAX® INJ
tiocolchicosídeo**

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Solução Injetável
4 mg/2 mL

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

COLTRAX® INJ

tiocolchicosídeo

APRESENTAÇÃO

Solução Injetável: 3 ampolas com 2 mL.

USO INTRAMUSCULAR. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

COLTRAX INJ 4mg: cada ampola de 2 mL contém 4 mg de tiocolchicosídeo.

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

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 às atividades funcionais da articulação do joelho (grau e ângulo de flexão/extensão). A tolerância foi melhor nos pacientes tratados com tiocolchicosídeo; pacientes do grupo tetrazepan demonstrou 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 glicosídeo 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, COLTRAX INJ 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 4mg 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 42,7L após administração intramuscular de 8mg. 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 1,5h e o clearance plasmático de 19,2L/h.

4. CONTRAINDICAÇÕES

COLTRAX INJ 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. COLTRAX INJ não deve ser utilizado por mulheres em idade fértil que não estejam utilizando métodos contraceptivos eficazes.

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

Em 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 de 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).

COLTRAX INJ pode desencadear convulsões especialmente em pacientes com epilepsia ou naqueles pacientes com risco de convulsões.

As pacientes devem ser cuidadosamente informadas sobre os riscos potenciais de uma possível gravidez e sobre métodos contraceptivos eficazes a serem seguidos.

PRECAUÇÕES

Em caso de diarreia o tratamento com COLTRAX INJ deve ser descontinuado.

COLTRAX INJ 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, incluindo efeitos teratogênicos (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 e em mulheres em idade fértil que não estejam utilizando métodos contraceptivos eficazes (vide Contraindicações).

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

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 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 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

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).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há relato de interações medicamentosas até o momento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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 límpida amarela

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 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 COLTRAX 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 ≥ 10%

Reação comum ≥ 1 e < 10%

Reação incomum ≥ 0,1% e < 1%

Reação rara ≥ 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 Advertências e Precauções).

Distúrbios gastrintestinais

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

Incomum: náusea; vômitos.

Distúrbios hepatobiliares

Desconhecida: hepatite citolítica e colestatíca (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 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 caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.1300.0215

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP n° 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

IB101213

Fabricado sob licença e segundo fórmula original de

Les Laboratoires Roussel Diamant – Paris

Atendimento ao Consumidor

 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/11/2013	0966924/13-8	(10458) – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	04/04/2013	0256895/13-1	10227 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração de posologia	18/11/2013 (RE nº 4.348, de 14 de novembro de 2013)	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?/ 1. INDICAÇÕES 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? /3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? /4. CONTRAINDICAÇÕES 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?/ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?/ 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?/ 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Solução Injetável: 3ampolas com 2mL.
13/03/2014		(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/03/2014		(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/03/2014	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? /4. CONTRAINDICAÇÕES 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?/ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução Injetável: 3ampolas com 2mL.