

Información del Producto

Contractil®
Tiocolchicósido

4 mg y 8 mg, tabletas

Versión 04-1

03 de junio, 2019

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

Contractil® Tiocolchicósido 4 mg tabletas

Contractil® Tiocolchicósido 8 mg tabletas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA EN TÉRMINOS DE LAS SUSTANCIAS ACTIVAS

Contractil® Tiocolchicósido 4 mg tabletas Cada

tableta contiene:

Tiocolchicósido..... 4 mg

Excipientes...c.s.p.

Excipientes: croscarmelosa sódica, lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, povidona K30, estearato de magnesio, agua desionizada.

Contractil® Tiocolchicósido 8 mg tabletas Cada

tableta contiene:

Tiocolchicósido..... 8 mg

Excipientes...c.s.p.

Excipientes: croscarmelosa sódica, lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, povidona K30, estearato de magnesio, agua desionizada.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1. Indicación

Tratamiento de contracturas musculares dolorosas en patología vertebral aguda en adultos y en adolescentes a partir de los 16 años.

4.2. Dosis y método de administración

Vía de administración: Oral.

El Tiocolchicósido sistémico sólo se recomienda como tratamiento coadyuvante para las contracturas musculares agudas en patología de la columna, para adultos y adolescentes mayores de 16 años.

La dosis recomendada y máxima de tiocolchicósido es de 4 mg cada 6 horas, u 8 mg cada 12 horas (es decir 16 mg al día). La duración del tratamiento debe limitarse a 7 días consecutivos. No exceder la dosis diaria recomendada ni la duración máxima del tratamiento.

4.3. Contraindicaciones

Este medicamento está contraindicado en pacientes que presenten las siguientes condiciones:

- Hipersensibilidad al tiocolchicósido, a la colchicina, o a cualquiera de los excipientes del producto.
- Embarazo:
 - Hay datos limitados relativos al uso de tiocolchicósido en mujeres embarazadas. Por tanto, se desconoce el riesgo potencial para el embrión y el feto. Los estudios realizados en animales han mostrado efectos teratogénicos por lo que el medicamento está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil

que no estén utilizando métodos anticonceptivos adecuados.

- Lactancia:
 - El uso está contraindicado durante la lactancia porque el tiocolchicósido se excreta en leche materna

4.4. Advertencias especiales y precauciones para el empleo

- No administrar este medicamento a menores de 16 años de edad.
- En caso de pacientes epilépticos o en riesgo de convulsiones, se recomienda evaluar la relación riesgo beneficio de Ticolchicósido y reforzar la vigilancia clínica. La presencia de crisis convulsivas obliga a la detención del tratamiento
- Úsese con cautela en casos de parálisis flácida, hipotonía muscular, insuficiencia renal
- En caso de diarrea, reduzca la dosis del medicamento.
- No se recomienda el tratamiento a largo plazo.
- Los medicamentos que contienen Ticolchicósido no debe utilizarse durante el embarazo y lactancia, ni en mujeres en edad fértil que no estén tomando las medidas anticonceptivas adecuadas.
- Los pacientes tratados con Ticolchicósido sistémico deben tener su tratamiento revisado en la próxima cita médica programada, y los tratamientos alternativos adecuados deben ser considerados.
- Los estudios preclínicos demostraron que uno de los metabolitos del Ticolchicósido, llamado M2 (SL59.0955) indujo aneuploidía (un número desigual de cromosomas en células que se dividen) en contracciones próximas a la exposición humana observada con dosis de 8 mg dos veces al día por vía oral. La aneuploidía se considera un factor de riesgo para la teratogenicidad, la toxicidad embriofetal, el aborto espontáneo y la reducción de la fertilidad masculina, así como un posible factor de riesgo para el cáncer. Como medida de precaución se debe evitar el uso de Ticolchicósido a dosis superiores a las recomendadas o el tratamiento prolongado.
- Para las formulaciones de uso oral, la dosis diaria recomendada de 4 mg cada 6 horas u 8 mg cada 12 horas (es decir 16 mg por día) por un máximo de 7 días consecutivos.

Precauciones generales:

**Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactosa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No se dispone de datos

4.6. Embarazo y lactancia

4.6.1. Embarazo

Los estudios en animales han puesto en evidencia efectos teratógenos. Al momento, no se dispone de información clínica suficiente como para evaluar la posibilidad de efectos fetotóxicos derivados de

Ticolchicósido cuando se administra durante el embarazo. Por tanto, la utilización de este medicamento se encuentra contraindicada durante el embarazo.

4.6.2. Lactancia

Tomando en consideración el paso del medicamento a la leche materna, la lactancia se encuentra contraindicada mientras se usa este medicamento

4.7. **Efectos sobre la habilidad para conducir y operar maquinaria**

Los estudios clínicos no han puesto en evidencia alteraciones psicomotrices asociadas a ticolchicósido. Sin embargo, se han reportado casos de somnolencia; esto debe tenerse en cuenta antes de conducir vehículos automotores u operar maquinaria

4.8. **Reacciones adversas**

Reacciones de hipersensibilidad: casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad tipo urticaria, edema de Quincke y excepcionalmente choque anafiláctico

Reacciones dermatológicas: muy raros casos de reacciones cutáneas tipo prurito, eritema, erupciones maculopapulares y excepcionalmente erupciones vesiculobulosas.

Trastornos gastrointestinales: gastralgia, diarrea, náusea, y pirosis.

Trastornos neuropsiquiátricos: muy raros casos de somnolencia. Excepcionalmente, convulsiones o recidiva de crisis en pacientes epilépticos.

Trastornos cardiovasculares: hipertensión.

4.9. **Sobredosis y/o intoxicación accidental**

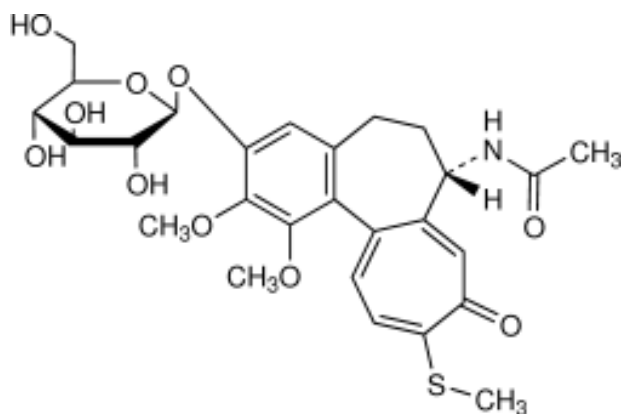
Es posible que se presenten diarrea o vómito. En caso de sobredosis se recomienda la vigilancia médica y el tratamiento sintomático.

5. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Nombre químico: 3,10-Di(demetoxi)-3-glucopiranosiloxi-10-metilcolchicina

Fórmula molecular: $C_{27}H_{33}NO_{10}S$

Fórmula desarrollada:



Peso molecular: 563.6

Registro CAS: 602-41-5

Código ATC: M03BX05

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Categoría farmacológica:

Miorrelajante.

Mecanismo de acción:

El tiocolchicósido es un análogo glucosulfurado de la colchicina. En estudios preclínicos, se ha reportado que el fármaco tiene afinidad selectiva por los receptores glicinérgicos y del ácido gamma-aminobutírico (GABA); estas propiedades parecen mediar la actividad relajante de la musculatura esquelética. Existe evidencia de que las acciones relajantes sobre la musculatura esquelética pueden resultar de la activación directa del receptor GABA a nivel espinal. Pudiera también contribuir un efecto anestésico local.

En un estudio controlado con placebo, hecho en voluntarios sanos, tiocolchicósido careció de cualquier efecto colateral sedante objetivo o subjetivo cuando se le administró a una dosis de 16 mg por día por hasta una semana

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración intramuscular, la $C_{máx}$ del tiocolchicósido se alcanza a los 30 minutos y se obtienen valores de 113 ng/ml y 175 ng/ml después de administrar dosis de 4 mg y 8 mg, respectivamente. Los valores correspondientes del AUC son 283 y 417 ng.h/ml, respectivamente.

El metabolito farmacológicamente activo SL18.0740 se observa también en concentraciones más bajas con una $C_{máx}$ de 11,7 ng/ml 5 horas después de la administración de la dosis y un AUC de 83 ng.h/ml.

No hay datos disponibles para el metabolito inactivo SL59.0955.

Después de la administración oral, no se detecta tiocolchicósido en el plasma. Únicamente se observan dos metabolitos:

El metabolito farmacológicamente activo SL18.0740 y un metabolito inactivo SL59.0955. Para ambos, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 1 hora después de la administración del tiocolchicósido. Después de la administración de una dosis oral única de 8 mg de tiocolchicósido, la $C_{máx}$ y el AUC del SL18.0740 son aproximadamente de 60 ng/ml y 130 ng.h/ml, respectivamente. Los valores son mucho más bajos para el metabolito SL59.0955: en torno a 13 ng/ml para la $C_{máx}$ y de 15,5 ng.h/ml (hasta las 3 horas) a 39,7 ng.h/ml (hasta las 24 horas) para el AUC.

Distribución

El volumen aparente de distribución del tiocolchicósido se estima en torno a 42,7 l tras la administración intramuscular de 8 mg. No hay datos disponibles para ninguno de los dos metabolitos.

Biotransformación

Tras la administración oral, el tiocolchicósido se metaboliza primero en la aglicona 3-desmetilticolchicina o el SL59.0955. Esta etapa se produce principalmente como consecuencia del metabolismo intestinal, lo que explica la ausencia de tiocolchicósido inalterado circulante por esta vía de administración.

A continuación, el SL59.0955 se glucuro-conjuga en el SL18.0740 que tiene actividad farmacológica equipotente al tiocolchicósido y, por tanto, justifica la actividad farmacológica tras la administración oral del tiocolchicósido. El SL59.0955 también se desmetila en didesmetilticolchicina.

Eliminación

Después de la administración intramuscular, la $t_{1/2}$ aparente del tiocolchicósido es de 1,5 h y la eliminación plasmática de 19,2 l/h.

Después de la administración oral, la radioactividad total se excreta principalmente por las heces (79 %), mientras que la excreción en orina representa apenas el 20 %. No se excreta tiocolchicósido inalterado ni por la orina ni por las heces. El SL18.0740 y el SL59.0955 se encuentran en la orina y en las heces, mientras que el didesmetil-ticolchicina se recupera solamente en las heces.

Después de la administración oral de tiocolchicósido, el metabolito SL18.0740 se elimina con una $t_{1/2}$ aparente que varía de 3,2 a 7 horas, y el metabolito SL59.0955 tiene una $t_{1/2}$ media de 0,8 horas.

5.3. Información preclínica de seguridad

Se ha evaluado el perfil del tiocolchicósido in vitro e in vivo tras la administración oral y parenteral. El tiocolchicósido fue bien tolerado tras la administración oral durante periodos de hasta 6 meses en ratas y primates no humanos cuando se administró en dosis repetidas inferiores o iguales a 2 mg/kg/día en ratas e inferiores o iguales a 2,5 mg/kg/día en primates no humanos, y por vía intramuscular en primates a dosis repetidas de hasta 0,5 mg/kg/día durante 4 semanas. En dosis altas, el tiocolchicósido provocó emesis en perros, diarrea en ratas y convulsiones en roedores y no roedores tras una administración aguda por vía oral. En dosis repetidas, el tiocolchicósido provocó trastornos gastrointestinales (enteritis, emesis) por vía oral, y emesis por vía intramuscular.

El tiocolchicósido no provocó mutación génica en bacterias (prueba de Ames), lesiones cromosómicas in vitro (prueba de aberración cromosómica en linfocitos humanos) ni lesiones cromosómicas in vivo (micronúcleos en médula ósea de ratón in vivo por vía intraperitoneal). El principal metabolito glucuro-conjugado, el SL18.0740, no provocó mutación génica en bacterias (prueba de Ames); sin embargo, provocó lesiones cromosómicas in vitro (prueba in vitro de micronúcleos en linfocitos humanos) y lesiones cromosómicas in vivo (prueba de micronúcleos en médula ósea de ratón in vivo por vía oral). Los micronúcleos resultaron predominantemente de la pérdida cromosómica (micronúcleos con centrómeros positivos después de la tinción del centrómero FISH), lo que sugiere propiedades aneugénicas. El efecto aneugénico del SL18.0740 se observó en concentraciones de la prueba in vitro y en las exposiciones plasmáticas del AUC en la prueba in vivo superiores (más de 10 veces según el AUC) a las concentraciones observadas en el plasma humano a dosis terapéuticas.

El metabolito aglicona (3-desmetilticolchicina-SL59.0955) formado principalmente después de la administración oral provocó lesiones cromosómicas in vitro (prueba in vitro de los micronúcleos en linfocitos humanos) y lesiones cromosómicas in vivo (prueba in vivo de los micronúcleos en médula ósea de rata por vía oral). Los micronúcleos resultaron predominantemente de la pérdida cromosómica (micronúcleos con centrómeros positivos después de la tinción del centrómero FISH o CREST), lo que sugiere propiedades aneugénicas. El efecto aneugénico del SL59.0955 se observó en concentraciones de la prueba in vitro y en las exposiciones de la prueba in vivo próximas a las

observadas en el plasma humano a dosis terapéuticas de 8 mg dos veces al día por vía oral. El efecto aneugénico en las células que se dividen puede dar lugar a células aneuploides. La aneuploidia es una modificación en el número de cromosomas y pérdida de heterocigosis, que se reconoce como factor de riesgo para la teratogenicidad, embriotoxicidad/ aborto espontáneo, reducción de la fertilidad masculina, cuando afecta a las células germinales y un factor de riesgo potencial para el cáncer cuando afecta a las células somáticas. La presencia del metabolito aglicona (3-desmetiltiocolchicina SL59.0955) después de la administración intramuscular nunca ha sido evaluada; por consiguiente, no puede excluirse su formación con esta vía de administración.

En ratas, una dosis oral de 12 mg/kg/día de tiocolchicósido causó malformaciones importantes junto con fetotoxicidad (retraso en el crecimiento, muerte del embrión, reducción en el índice de distribución sexual). La dosis sin efecto tóxico es de 3 mg/kg/día.

En conejos, el tiocolchicósido mostró toxicidad materna a partir de los 24 mg/kg/día. Asimismo, se observaron anomalías leves (costillas supernumerarias, retraso de la osificación). En un estudio de fertilidad en ratas, no se observó reducción de la fertilidad con dosis de hasta 12 mg/kg, es decir, niveles de dosis que no indujeron ningún efecto clínico. El tiocolchicósido y sus metabolitos ejercen actividad aneugénica a distintas concentraciones, lo cual es un factor de riesgo para la reducción de la fertilidad humana.

No se ha evaluado el potencial carcinógeno

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1. Incompatibilidades

No aplicables

6.2. Precauciones especiales para el almacenamiento

- 7.** Consérvese a una temperatura no mayor a 30°C. Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

7.1. Naturaleza y contenido del contenedor

Blíster PVC + PVDC incoloro / Aluminio

7.2. Instrucciones para el uso y manipulación

Producto de uso delicado, adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.

8. PRESENTACIONES

Presentación comercial: Estuche conteniendo 10 tabletas.

Muestra médica: Estuche conteniendo 2 tabletas.

9. REFERENCIAS

- Drug details - MICROMEDEX® 2; thiocolchicoside; Evaluaciones de DrugDex; disponible en el sitio web <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2>
- Martindale - MICROMEDEX® 2; thiocolchicoside; MARTINDALE - The Complete Drug Reference, disponible en el sitio <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2>
- Résumé des Caractéristiques du Produit Coltramyl ANSM, Sanofi Aventis; obtenido del sitio web de la ANSM (Agencia Nacional de Seguridad de Medicamentos y de productos de salud, Ministerio de Salud, Francia).
- WHO Pharmaceutical Newsletter. 2013. Thiocolchicoside: restrictin use by mouth or injection. Vol. No. 6, 2013. http://www.who.int/medicines/publications_/Newsletter6_2013EC.pdf.
- EMA 2013. European Medicines Agency recommends restricting use of thiocolchicoside by mouth or injection. EMA/706409/2013. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/11/news_detail_001967.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- Notice patient Coltramyl ANSM obtenido del sitio web de ANSM Sanofi Aventis; obtenido del sitio web de la ANSM (Agencia Nacional de Seguridad de Medicamentos y de productos de salud, Ministerio de Salud, Francia).
- Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Base de datos Online, disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/ft/46534/FT_46534.pdf

Fecha de última revisión: 03 de junio, 2019

Versión No: 04-1