

COLTRAX®

(tiocolchicosídeo)

Bula para profissional de saúde

Comprimido

4 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

COLTRAX®
tiocolchicosídeo

APRESENTAÇÃO:

Comprimidos 4 mg: embalagem com 20.

USO ORAL.

USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido contém:

tiocolchicosídeo..... 4 mg

Excipientes: amido de milho, gelatina, lactose monoidratada, estearato de magnésio, talco e sacarose.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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). Este medicamento 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 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 glicósido natural de colchicina. Atua farmacologicamente como miorreaxante, 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 contratatura residual.

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

O tiocolchicosídeo está desprovido de qualquer efeito curarizante e 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® não influi no sistema cardiovascular.

Farmacocinética

Absorção

Após administração oral, o tiocolchicosídeo não é detectado no plasma. Apenas dois metabólitos são observados: o metabólito farmacologicamente ativo SL18.0740 e um metabólito inativo SL59.0955. Para ambos, a concentração plasmática máxima ocorre uma hora após a administração do tiocolchicosídeo. Após a administração de dose oral única de 8 mg de tiocolchicosídeo, a C_{max} e AUC do SL18.0740 são cerca de 60 ng/mL e 130 ng.h/mL respectivamente. Para o SL59.0955 estes valores são muito inferiores: C_{max} em torno de 13 ng/mL e AUC varia de 15,5 ng.h/mL (até 3h) a 39,7 ng.h/mL (até 24h).

Metabolismo

Após administração oral, o tiocolchicosídeo é primeiramente metabolizado para aglicon 3-desmetil tiocolchicina ou SL59.0955. Esta etapa ocorre, principalmente, pelo metabolismo intestinal, explicando a ausência de circulação de tiocolchicosídeo inalterado por esta via de administração.

SL59.0955 é então glicuro conjugado em SL18.0740 que tem atividade farmacológica equipotente ao tiocolchicosídeo e, portanto, suporta a atividade farmacológica após a administração oral de tiocolchicosídeo.

SL59.0955 também é desmetilado em didesmetil-tiocolchicina.

Eliminação

Após administração oral de tiocolchicosídeo radiomarcado, a radioatividade total é excretada principalmente pelas fezes (79%), enquanto que a excreção urinária representa apenas 20%. Nenhum tiocolchicosídeo inalterado é excretado pela urina ou pelas fezes. SL18.0740 e SL59.0955 são encontrados na urina e nas fezes, enquanto que a didesmetil-tiocolchicina só é recuperada nas fezes.

Após a administração oral de tiocolchicosídeo, o metabólito SL18.0740 é eliminado com um t_{1/2} aparente variando de 3,2 a 7 horas e o metabólito SL59.0955 com um t_{1/2} médio de 0,8 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 problema gastrointestinal (entererite, êmese) por via oral.

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 e 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 micronúcleo 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 doses 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

Coltrax® 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.

Coltrax® não deve ser utilizado em mulheres em idade fértil que não estejam utilizando métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante 1 mês após a interrupção do tratamento.

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

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.

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

Este medicamento é contraindicado para menores de 16 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

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 embriofetal/aborto espontâneo, câncer e prejuízo da fertilidade masculina. Como medida de precaução, o uso deste medicamento administrado por via oral em doses maiores que 8 mg a cada 12 horas ou o tratamento por mais de 7 dias não é recomendado (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 descontinuar o tratamento e comunicar qualquer sinal de hepatotoxicidade (vide “Reações Adversas”).

Coltrax® pode desencadear convulsões especialmente em pacientes com epilepsia ou naqueles pacientes com risco de convulsões (vide “Reações Adversas”).

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.

Atenção: contém 101,55 mg de lactose/comprimido.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: contém sacarose e deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase.

PRECAUÇÕES

Em caso de diarreia o tratamento com Coltrax® deve ser descontinuado.

Gravidez, lactação e fertilidade

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. Por consequência, tiocolchicosídeo é contraindicado na gravidez e em mulheres em idade fértil que não estejam utilizando métodos contraceptivos eficazes (vide “Contraindicações”).

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”).

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.

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 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 e operar máquinas. Estudos clínicos concluíram que o 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 (vide 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

Coltrax® 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

Comprimidos biconvexos, de cor 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 8 mg a cada 12 horas (16 mg por dia). A duração do tratamento é limitada a 7 dias consecutivos.

Doses excedentes da recomendada ou tratamento de longo prazo devem ser evitadas (vide “Advertências e Precauções”).

Tomar os comprimidos com líquido, por via oral.

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 oral.

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.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

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.

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: sonolência.

Desconhecida: convulsões (vide “Advertências e Precauções”).

Distúrbios gastrintestinais

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

Incomum: náusea e 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 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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Registro 1.0043.1471

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 07/12/2023.

momenta

Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, 3.565

Itapevi - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Produzido por:

SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano– SP



CENTRAL DE ATENDIMENTO
momentafarma.com.br
central@momentafarma.com.br
0800 703 1550



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 |
| - | - | 10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 23/05/2023 | 0520865/23- 5 | 11200 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) | 10/07/2023 | Dizeres Legais | VP/VPS | 4 MG COM CT BL AL PLAS LAR X 20 |

COLTRAX® INJ
(tiocolchicosídeo)

Bula para profissional de saúde

Solução Injetável

2 mg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

COLTRAX® INJ tiocolchicosídeo

APRESENTAÇÃO:

Solução Injetável 2 mg/mL: 3 ampolas com 2 mL.

USO INTRAMUSCULAR USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada ampola de 2 mL contém:

tiocolchicosídeo..... 4 mg

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

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL 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 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 glicósido natural de colchicina. Atua farmacologicamente como miolorrelaxante, 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 miolorrelaxante 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 42,7 L 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 1,5 h e o “clearance” plasmático de 19,2L/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 aneupênico 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 aneupênica 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

Coltrax® Inj 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. Coltrax® Inj 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. Coltrax® Inj não deve ser utilizado por homens que não estão dispostos a usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Coltrax® Inj 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.

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. 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. (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 descontinuar o tratamento e 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.

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 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”).

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 (vide “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 Coltrax® Inj 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 (vide 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

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 aquosa 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 evitadas (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® Inj 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 ≥ 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 Advertências e Precauções).

Distúrbios gastrintestinais

Comum: diarreia (vide “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 (vide “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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.



Registro 1.0043.1472.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 07/12/2023.

Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, 3.565

Itapevi - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Produzido por:

SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano- SP

momenta

CENTRAL DE ATENDIMENTO
momentafarma.com.br
central@momentafarma.com.br
0800 703 1550



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 |
| - | - | 10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 23/05/2023 | 0520865/23-5 | 11200 MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Operação Comercial) | 10/07/2023 | Dizeres Legais | VP/VPS | 2 MG/ML SOL INJ CT 3 AMP VD AMB X 2 ML |