



TIICOLCHICÓSIDO (▼ADALGUR®): INFORMACIÓN IMPORTANTE CON RESPECTO A LAS INDICACIONES, DOSIFICACIÓN, CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES DE USO

Febrero 2014

Estimado profesional sanitario,

Teofarma S.r.l, como titular del medicamento Adalgur (tiicolchicósido asociado a paracetamol) desea informarle sobre restricciones de uso importantes de los medicamentos que contienen tiicolchicósido para uso sistémico. Estas restricciones se han establecido tras la revisión de nuevos datos preclínicos relacionados con la actividad de un metabolito derivado del tiicolchicósido sobre los cromosomas.

Adalgur es el único medicamento autorizado en España con tiicolchicósido (asociado a paracetamol).

Esta comunicación se ha acordado con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

Resumen

Los nuevos datos preclínicos mostraron un riesgo potencial de genotoxicidad por el uso de formulaciones orales o intramusculares de tiicolchicósido. En España tiicolchicósido solo está disponible para administración por vía oral (Adalgur)

- **Tiicolchicósido para uso sistémico debe utilizarse únicamente como tratamiento coadyuvante de contracturas musculares dolorosas asociadas a patología vertebral aguda en adultos y adolescentes mayores de 16 años.**
- **Tiicolchicósido no debe utilizarse en tratamientos prolongados de enfermedades crónicas.**
- **La dosificación de tiicolchicósido debe restringirse como se indica a continuación y no se debe exceder la dosis recomendada ni la duración del tratamiento:**
 - **Formas orales: La dosis recomendada y máxima es de 8 mg cada 12 horas, es decir 16 mg al día. La duración del tratamiento debe limitarse a 7 días consecutivos.**
- **Tiicolchicósido no debe utilizarse durante el embarazo o la lactancia, ni en mujeres fértiles que no estén utilizando métodos anticonceptivos adecuados.**

Información adicional

El tiicolchicósido es un relajante muscular disponible en España en formulaciones orales. Los estudios preclínicos mostraron que uno de los metabolitos del tiicolchicósido (SL59.0955, también conocido como M2 o 3-demtiltiicolchicina) indujo aneuploidía (es decir, un número desigual de cromosomas en células en división) en concentraciones próximas a las observadas en humanos cuando se utilizan dosis de 8 mg dos veces al día por vía oral (dosis máxima recomendada). La aneuploidía se considera un factor de riesgo para la teratogenicidad, la toxicidad embrio-fetal, el aborto espontáneo y la reducción de la fertilidad masculina, así como un posible factor de riesgo para el cáncer. El riesgo es mayor con la exposición a largo plazo.

Por lo tanto, se deben tomar precauciones para reducir la exposición al metabolito SL59.0955 a partir de las formulaciones sistémicas.



El tiocolchicósido para uso sistémico no debe utilizarse para tratamientos prolongados de condiciones clínicas crónicas y la duración del tratamiento debe limitarse a 7 días para formulaciones orales, sin exceder de 8 mg cada 12 horas.

Se considera que los beneficios de los medicamentos que contienen tiocolchicósido para uso sistémico superan los riesgos solo cuando se utilizan a las dosis recomendadas como tratamiento coadyuvante de contracturas musculares dolorosas en patología vertebral aguda en adultos y adolescentes mayores de 16 años.

Para minimizar y controlar el riesgo para el feto, el tiocolchicósido no debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia, ni en mujeres fértiles que no estén utilizando métodos anticonceptivos adecuados.

Se adjunta un fragmento de la Ficha técnica actualizada del medicamento Adalgur comprimidos que contiene tiocolchicósido asociado a paracetamol

Notificación de sospecha de reacciones adversas

Le recordamos la importancia de notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada con el uso de tiocolchicósido al Sistema Español de Farmacovigilancia a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente (mediante tarjeta amarilla) o bien a través de la web www.notificaram.es

Adicionalmente, también pueden notificarlas directamente a la unidad de farmacovigilancia de Teofarma por teléfono: +39 0382 422008 o correo electrónico: farmacovigilanza@teofarma.it; o bien a la persona de contacto de farmacovigilancia en España por teléfono 609077489 o correo electrónico: pilar.sanchez@rcapharma.com.

Información adicional sobre esta comunicación

Lea detenidamente la información del producto revisada que se adjunta y si tiene alguna pregunta o requiere información adicional, póngase en contacto con el titular del medicamento, Teofarma S.r.l en los siguientes datos de contacto: tlf: +39 0382 422008 correo electrónico: filippo.tronconi@teofarma.it

Atentamente,

Dr. Filippo Tronconi
EUQPPV
Teofarma S.r.l.
filippo.tronconi@teofarma.it

Pilar Sánchez
Persona de contacto de Farmacovigilancia
pilar.sanchez@rcapharma.com



Anexos

Fragmento de Ficha técnica actualizada de Adalgur (tiocolchicósido+paracetamol).

Sección 4.1: Indicaciones terapéuticas

Tratamiento coadyuvante de contracturas musculares dolorosas en patología vertebral aguda en adultos y adolescentes de 16 años de edad o mayores.

Sección 4.2: Posología y forma de administración.

Adultos y adolescentes mayores de 16 años:

La dosis recomendada es de 1 ó 2 comprimidos por toma. Las tomas se podrán repetir 2 a 4 veces al día.

La dosis máxima unitaria es de 2 comprimidos por toma administrada a intervalos no inferiores a 6 horas.

La dosis recomendada y máxima de tiocolchicósido es de 4 mg cada 6 horas (es decir, 16 mg al día).

La duración del tratamiento se limita a 7 días consecutivos.

Se deben evitar dosis que excedan a las dosis recomendadas o el tratamiento prolongado (ver sección 4.4).

....

Población pediátrica:

Adalgur no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 16 años por motivos de seguridad (ver sección 5.3).

Sección 4.3: Contraindicaciones

Este medicamento no debe utilizarse

- en pacientes con hipersensibilidad a paracetamol o tiocolchicósido o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- durante el embarazo
- durante la lactancia
- en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados
- en pacientes con insuficiencia hepática grave.
- en casos de parálisis flácida o hipotonía muscular.
- en pacientes con anemia hemolítica grave

Sección 4.4: Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tiocolchicósido puede precipitar crisis epilépticas en pacientes con epilepsia o con riesgo de convulsiones.

Los estudios preclínicos demostraron que uno de los metabolitos del tiocolchicósido (SL59.0955) indujo aneuploidia (es decir, un número desigual de cromosomas en células que se dividen) en concentraciones próximas a la exposición humana observada con dosis de 8 mg dos veces al día por vía oral (ver sección 5.3). La aneuploidia se considera un factor de riesgo para la teratogenicidad, la toxicidad embrio-fetal, 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 tiocolchicósido a dosis superiores a las recomendadas o el tratamiento prolongado (ver sección 4.2).



Se debe informar a los pacientes sobre el riesgo potencial de un posible embarazo y sobre el cumplimiento de las medidas anticonceptivas eficaces que se deben seguir.

....

Sección 4.6: Fertilidad, embarazo y lactancia

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 en animales han mostrado efectos teratogénicos (ver sección 5.3).

Adalgur está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos adecuados (ver sección 4.3).

Lactancia

El uso de Adalgur está contraindicado durante la lactancia porque el tiocolchicósido se excreta en leche materna (ver sección 4.3).

Fertilidad

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 que es un factor de riesgo para la reducción de la fertilidad humana (ver sección 5.3).

Sección 5.3: Datos preclínicos sobre seguridad

Tiocolchicósido:

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-desmetiltiocolchicina-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.

.....