



## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

TIOCOLCHICOSIDO

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL Y VIA INTRAMUSCULAR (IM)

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Agentes relajantes musculares de acción central.  
**Código ATC:** M03BX.05

### 3.1. Farmacodinamia

El tiocolchicósido es un derivado sulfurado semisintético del colchicósido (glucósido presente en una planta de la familia *Colchicaceae*, fuente natural de Colchicina) con propiedades relajantes de la musculatura estriada. En modelos animales se han evidenciado además efectos analgésicos y antiinflamatorios, así como una discreta actividad anestésica local.

En ensayos clínicos se ha observado que su administración genera una relajación significativa y sostenida de la musculatura esquelética en pacientes con espasticidad y/o contracturas patológicas. Aunque hasta la fecha no se ha establecido con exactitud el modo de acción, la evidencia disponible sugiere que el efecto miorrelajante resulta de la afinidad e interacción de la molécula con los receptores de ácido gamma-aminobutírico (GABA) tipo A y de glicina en el sistema nervioso central. Si bien se ha postulado la posibilidad de interrelación con otras estructuras y neurotransmisores o de mecanismos alternos que expliquen a cabalidad todos los efectos observados con su uso, el punto se mantiene como objeto de investigación.

La miorrelajación inducida por el tiocolchicósido ocurre a partir de una acción exclusivamente central, distinta al efecto curarizante sobre la placa motora que caracteriza a los relajantes de acción periférica despolarizantes y no despolarizantes, por lo cual no produce parálisis o trastorno alguno de la motilidad voluntaria, ni afecta la función respiratoria.

### 3.2. Farmacocinética

Tras su administración por vía oral el tiocolchicósido es completamente metabolizado en el intestino durante la absorción dando lugar a 2 productos, SL59.0955 y SL18.0740, que producen concentraciones plasmáticas pico en aproximadamente 1 hora y muestran valores de vida media terminal de 0.8 y 7.3 horas, respectivamente.





El metabolito SL18.0740 presenta una actividad farmacológica similar a la de la molécula original y el SL59.0955 es inactivo.

Cuando se administra por vía IM el tiocolchicósido alcanza niveles séricos pico en 30 minutos, se une a proteínas en un 13%, exhibe un volumen de distribución de 42.7 L y una vida media de eliminación terminal de 1.5 horas. Se excreta en la leche materna y, en modelos animales, atraviesa la placenta. Es transformado por des-glicosilación en el metabolito inactivo SL59.0955, el cual es subsecuentemente glucuronizado y convertido en el SL18.0740 que genera concentraciones máximas en 5 horas y se elimina con una vida media terminal de 8.6 horas.

Posterior a su administración oral como tiocolchicósido radiomarcado se recupera un 79% de la dosis en las heces y un 20% en la orina, exclusivamente como metabolitos.

### 3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

Los estudios de mutagenicidad del tiocolchicósido resultaron negativos para el ensayo *in vivo* de micronúcleos en médula ósea de ratón y para los ensayos *in vitro* de aberración cromosómica en linfocitos humanos y de mutación genética bacteriana (test de Ames). El metabolito activo (SL18.0740), sin embargo, aunque no provocó mutación genética bacteriana (test de Ames), fue positivo en la prueba *in vitro* de micronúcleos en linfocitos humanos y en el ensayo *in vivo* de micronúcleos en médula ósea de ratón a concentraciones 20 veces superiores a la observada en el plasma humano tras la administración oral de una dosis terapéutica de 8 mg de tiocolchicósido 2 veces al día. Los ensayos realizados al metabolito inactivo (SL59.0955) mostraron iguales resultados, pero con niveles de exposición del metabolito más próximos a los obtenidos en humanos con la dosis terapéutica. El análisis posterior mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH) con sondas Pan de DNA centromérico demostró que los micronúcleos resultaron predominantemente de la pérdida cromosómica, indicativo de un efecto aneugénico (inductor de aneuploidía).

No se ha evaluado el potencial carcinógeno.

En los estudios de reproducción la administración de dosis orales de tiocolchicósido superiores a las usadas en humanos produjo en los animales malformaciones y fetotoxicidad. En ratas expuestas a dosis de tiocolchicósido de 12 mg/kg/día se observó retrasos del crecimiento y muerte del embrión. En conejos con dosis de 24 mg/kg/día hubo evidencia de costillas supernumerarias y osificación retardada.

## 4. INDICACIONES

Tratamiento coadyuvante de las contracturas dolorosas de la musculatura estriada.





## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

Vía oral

Adultos: 4mg cada 8 horas.

8 mg cada 12 horas.

Vía intramuscular

Adultos: 4 mg vía por vía IM cada 12 horas.

La duración del tratamiento debe limitarse a 7 días cuando se administra por vía oral y a 5 días cuando se administra por vía intramuscular.

### 5.2. Dosis máxima diaria

Por vía oral: 16 mg/día.

Por vía IM: 8 mg/día.

### 5.3. Dosis en pacientes especiales

**Insuficiencia renal:** No se requieren ajustes de dosificación.

**Insuficiencia hepática:** No se requieren ajustes de dosificación.

**Ancianos:** No se requieren ajustes de dosificación.

### 5.4. Modo de empleo o forma de administración

Tabletas y comprimidos de 4 y 8 mg: Administrar por vía oral con agua, con o sin las comidas.

Ampollas de 4 mg/2 mL: Administrar mediante inyección intramuscular profunda.

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### Trastornos gastrointestinales

Raras: Náusea, vómito, diarrea, pirosis, epigastralgia.





### **Trastornos hepato-biliares**

Frecuencia no conocida: disfunción hepática. Hepatitis citolítica y colestásica.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Raras: Cefalea, agitación psicomotriz, obnubilación, malestar general.

Muy raras: Somnolencia, síncope vasovagal.

Frecuencia no conocida: Convulsiones.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Raras: Prurito, eritema, erupción máculopapular, erupción vesiculobulbosa.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Raras: Angioedema.

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que incluyen: urticaria, hipotensión y shock anafiláctico. Síncope vasovagal generalmente puede ocurrir minutos después de la inyección intramuscular

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

No se han descrito.

### **7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio**

No se han descrito.

## **8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **8.1. Generales**

Los estudios pre-clínicos realizados con tiocolchicósido han demostrado que uno de sus metabolitos (el SL59.0955) puede estar asociado a aneuploidía (alteración del número o de la disposición de los cromosomas en las células en división) a concentraciones séricas cercanas a las que se alcanzan con la dosis terapéutica usual del fármaco (8 mg VO 2 veces al día). La aneuploidía se considera un factor de riesgo de teratogenicidad, embriotoxicidad, aborto espontáneo y de reducción de la fertilidad masculina. En teoría también incrementa el riesgo de cáncer, aunque por lo general dicho aumento solo resulta significativo si se produce una exposición prolongada al agente causante. Por ello, se debe evitar el uso de tiocolchicósido en el tratamiento de condiciones crónicas. La duración del tratamiento por vía oral no debe superar los 7 días continuos, ni la dosis máxima de 8 mg cada 12 horas. Cuando se administra por vía intramuscular la duración del tratamiento no debe superar los 5 días continuos, ni la dosis máxima de 4 mg cada 12 horas.





Debido a su potencial aneugénico (inductor de aneuploidía), se debe evitar el uso de tiocolchicósido durante el embarazo, durante la lactancia, en mujeres en edad fértil no sometidas a medidas anticonceptivas y en menores de 18 años.

Con el uso de tiocolchicósido se han reportado ataques convulsivos, en especial en pacientes con desórdenes del sistema nervioso central (como: lesión cerebral, epilepsia, historia de convulsiones o alteraciones de la barrera hemato-encefálica). Por ello, se recomienda precaución en caso de ser necesario su empleo en pacientes con tales condiciones o factores que predisponen a la posibilidad de convulsiones.

Se debe advertir a los pacientes la importancia de no exceder las dosis prescritas, ni la duración del tratamiento indicado.

Suspender el tratamiento en caso de diarrea.

Debido a los casos de síncope vasovagal, el paciente debe ser monitoreado después de la inyección.

## 8.2. Embarazo

Dado que se ha observado fetotoxicidad en animales con tiocolchicósido, que no se dispone de estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas y que sobre el mismo existe evidencia experimental sugestiva de genotoxicidad, se debe evitar su empleo durante la gestación.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

## 8.3. Lactancia

Dado que el tiocolchicósido se distribuye en la leche materna, que no se dispone de información sobre su seguridad en lactantes y que sobre el mismo existe evidencia experimental sugestiva de genotoxicidad, se debe evitar su empleo durante la lactancia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los constituyentes de la fórmula.

Tratamientos crónicos.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

Mujeres fértiles que no estén utilizando métodos anticonceptivos adecuados.

Menores de 18 años.





## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

No se han descrito casos de sobredosificación con tiocolchicósido. En principio, cabe esperar reacciones similares a las reportadas con dosis terapéuticas usuales, aunque probablemente de mayor severidad.

### 10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte, según necesidad.

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETAS

### 11.1. TEXTOS PARA LA ADMINISTRACION ORAL

VIA DE ADMINISTRACION: Vía oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

No se administre en el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

El tratamiento con este producto no debe superar los 7 días.

No exceda la dosis recomendada.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

Menores de 18 años.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

### 11.2. TEXTOS PARA LA ADMINISTRACION INTRAMUSCULAR

VIA DE ADMINISTRACION: Vía intramuscular.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

No se administre en el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspenda la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

El tratamiento con este producto no debe superar los 5 días.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

No exceda la dosis recomendada.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

### CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

Embarazo.

Menores de 18 años.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno **Bolivariano**  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"

