

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DYNAXON CÁPSULAS 8 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
08 AGO 2014	
N° Ref.:	MT543674/14
N° Registro:	F-17053/13
Firma Profesional:	

Dynaxon® cápsulas 8 mg
Ticolchicósido

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de 8 mg contiene 8 mg de ticolchicósido. Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz estearato de magnesio, agua purificada cs. Colorantes: FD&G azul N°1 FD&G rojo N°3, Ponceau 4R, dióxido de titanio. Según última fórmula autorizada en el registro sanitario.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Para el tratamiento adyuvante de contracturas musculares dolorosas ~~debido a enfermedades agudas o crónicas reumatológicas, ortopédicas o traumatológicas~~ en patologías agudas de la columna en adultos y adolescentes desde los 16 años.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**Vía oral**

La dosis máxima recomendada es de 8 mg cada doce horas (ej. 16 mg por día). La duración del tratamiento está limitada a 7 días consecutivos.

Se debe evitar el uso de dosis que excedan las recomendaciones o por tiempo prolongado (ver Advertencias).

Contractura muscular severa:

~~Iniciar el tratamiento por vía intramuscular con una ampolla de 4 mg dos veces al día por 3 a 5 días y eventualmente continuar por vía oral con dos cápsulas de 4 mg o 1 cápsula de 8 mg dos veces al día por 5 a 7 días.~~

Contractura muscular leve a moderada:

Des cápsulas de 4 mg o una de 8 mg dos veces al día durante 5 a 7 días.

Poblaciones especiales:

Niños: Su uso no está recomendado en niños menores de 16 años.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a Dynaxon® o a alguno de los excipientes.
- Embarazo y lactancia (ver "Embarazo y Lactancia").
- Mujeres con potencial de embarazarse que no estén usando métodos anticonceptivos efectivos

ADVERTENCIAS

En estudios preclínicos, uno de los metabolitos de ticolchicósido (SL59.0955) a en concentraciones cercanas a las observadas en la exposición humana a dosis de 8 mg dos veces al día, indujo aneuploidia (ej. número anormal de cromosomas en la división celular) ~~a dosis de 8 mg dos veces al día vía oral~~ (ver Datos preclínicos de seguridad). Se ha informado aneuploidia como un factor de riesgo de teratogenicidad, embriofetotoxicidad/ aborto espontáneo, cáncer y problemas para la fertilidad masculina. Como medida de precaución, debe evitarse el uso del producto en dosis superiores a la recomendada o el uso a largo plazo (ver "Dosis y Vía de Administración").

De la experiencia post comercialización, se han informado casos de hepatitis citolítica y colestásica con ticolchicósido. Se han reportado casos graves (ej. hepatitis fulminante) en pacientes que toman

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DYNAXON CÁPSULAS 8 mg**

concomitantemente AINEs o paracetamol. Se debe advertir a los pacientes para que reporten cualquier signo de toxicidad hepática (ver "Reacciones Adversas").

Tiocolchicósido puede precipitar crisis convulsivas, especialmente en pacientes con epilepsia o con riesgo de convulsiones.

Los pacientes deben ser cuidadosamente informados sobre los riesgos potenciales de un posible embarazo y sobre las medidas anticonceptivas que deben seguirse.

Debido a la presencia de lactosa, pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no debería tomar este medicamento.

Debido a la presencia de sacarosa, pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, tampoco deben consumirlo.

PRECAUCIONESCápsulas:

En caso de diarrea, el tratamiento con tiocolchicósido debe ser suspendido.

INTERACCIONES

Hasta el momento no han sido reportadas.

EMBARAZO

Estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductiva incluyendo efectos teratogénicos (ver "Datos de Seguridad Preclínicos" y "Advertencias").

No hay suficiente información para evaluar la seguridad de uso durante el embarazo. Por lo tanto, los peligros para el embrión y feto son desconocidos. En consecuencia, tiocolchicósido está contraindicado durante el embarazo y en mujeres con potencial de embarazarse que no estén usando métodos anticonceptivos efectivos. (ver "Contraindicaciones").

LACTANCIA

Dado que tiocolchicósido pasa a la leche materna, su uso está contraindicado durante la lactancia. (ver "Contraindicaciones").

EFFECTO EN LA CAPACIDAD DE MANEJO Y DEL USO DE MAQUINARIA

No hay información disponible del efecto en conducir vehículos y el uso de maquinaria.

Los estudios clínicos concluyen que tiocolchicósido no tiene efecto sobre el rendimiento psicomotor. Sin embargo, comúnmente puede ocurrir somnolencia, lo que debe ser tomado en cuenta cuando se manejen vehículos y se operen máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Se ha usado la estimación de frecuencia de ocurrencia de acuerdo con CIOMS para la forma oral e inyectable: *Muy frecuente* ($\geq 10\%$); *Frecuente* ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); *Poco frecuente* ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$); *Raro* ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$); *Muy raro* ($< 0,01\%$); *Desconocida*: No puede estimarse a partir de los datos disponibles

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DYNAXON CÁPSULAS 8 mg**

- **Trastornos del sistema inmune**
Reacciones anafilácticas, tales como:
Poco frecuente: prurito,
Raro: urticaria,
Desconocida: edema angioneurótico, shock anafiláctico han sido reportados después de la administración intramuscular.
- **Trastornos del sistema nervioso**
Frecuente: somnolencia,
Desconocida: síncope vasovagal, usualmente de ocurrencia a los pocos minutos posteriores a la administración intramuscular (ver "Precauciones"), convulsiones (ver "Advertencias").
- **Trastornos gastrointestinales**
Frecuente: diarrea (ver "Precauciones"), gastralgia,
Poco frecuente: náuseas, vómitos.
- **Trastornos hepato biliares:**
Desconocida: hepatitis citolítica y colestásica (ver "Advertencias").
- **Trastornos a la piel y tejido subcutáneo**
Poco frecuente: reacción alérgica cutánea

SOBREDOSIS**Signos y síntomas**

No se han reportado síntomas específicos de sobredosis en pacientes tratados con tiocolchicosido.

Manejo

Si se produce sobredosis, se recomienda supervisión médica y tomar las medidas sintomáticas de soporte.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Grupo fármaco terapéutico: Relajante Muscular Clasificación ATC: Otros agentes relajantes musculares que actúan centralmente.

Código ATC: M03BX05

Absorción

- Después de la administración intramuscular, la concentración plasmática máxima de tiocolchicosido ocurre en 30 min. y alcanza valores de 113 ng/mL luego de una dosis de 4mg y 175 ng/mL luego de una dosis de 8mg. Los correspondientes valores de AUC son 283 y 417 ng.h/mL, respectivamente.

El metabolito farmacológicamente activo SL18.0740 también se observa a concentraciones menores con un C_{max} de 11,7 ng/mL a las 5 horas post dosis y un AUC de 83 ng.h/mL.

No hay información disponible para el metabolito inactivo SL59.0955.

- Después de la administración oral, tiocolchicosido no se detecta en plasma. Sólo se observan dos metabolitos: el metabolito activo SL18.0740 y el metabolito inactivo SL59.0955. Para ambos metabolitos, la concentración plasmática máxima ocurre 1 hora después de la administración de tiocolchicosido. Después de la administración oral única de 8 mg de tiocolchicosido, la C_{max} y AUC de SL18.0740 es cercana a 60 ng/mL y 130 ng.h/mL, respectivamente. Para SL59.0955 estos valores son mucho menores: C_{max} cercana a 13 ng/mL y AUC en un rango de 15,5 ng.h/mL (hasta 3h) a 39,7 ng.h/mL (hasta 24h).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DYNAXON CÁPSULAS 8 mg****Distribución**

El volumen de distribución aparente de tiocolchicósido se estima cercano a 42,7 L después de la administración IM de 8 mg. No hay información disponible para ambos metabolitos.

Metabolismo

Después de la administración oral, tiocolchicósido es primero metabolizado a aglicón 3 demetiltiocolchicina ó SL59.0955. Este paso ocurre principalmente por metabolismo intestinal explicándose la ausencia de tiocolchicósido inalterado circulante por esta vía de administración.

SL59.0955 sufre glucuro-conjugación a SL18.0740 que tiene actividad farmacológica equipotente a tiocolchicósido y así avala la actividad farmacológica luego de la administración oral de tiocolchicósido. SL59.0955 es también demetilado a didemetil-tiocolchicina.

Eliminación

Después de la administración intramuscular la $t_{1/2}$ aparente de tiocolchicósido es 1,5 h y el clearance plasmático 19,2 L/h.

Después de la administración oral de tiocolchicósido radiomarcado, la radioactividad total es principalmente excretada en las heces (79%), mientras que la excreción urinaria representa sólo un 20%. No hay excreción de tiocolchicósido inalterado ni en orina o heces. SL18.0740 y SL59.0955 se encuentran en orina y heces mientras que didemetil-tiocolchicina es solo recuperado en las heces. Después de la administración oral de tiocolchicósido, el metabolito SL18.0740 es eliminado con una $t_{1/2}$ aparente entre 3,2 a 7 horas y el metabolito SL59.0955 tiene una $t_{1/2}$ promedio de 0,8 h.

Genotoxicidad

Tiocolchicósido en sí mismo no indujo mutación génica en bacterias (prueba de Ames), daño cromosómico *in vitro* (ensayo de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos) y daño cromosómico *in vivo* (micronúcleos intraperitoneales en médula ósea de ratón *in vivo*).

El principal metabolito glucuro-conjugado SL18.0740 no indujo mutación génica en bacterias (prueba de Ames); sin embargo *in vitro* indujo lesiones cromosómicas (prueba *in vitro* de micronúcleos en linfocitos humanos) y lesiones cromosómicas *in vivo* (prueba oral de micronúcleos *in vivo* en médula ósea de ratón). Los micronúcleos resultaron predominante de la pérdida de cromosomas (micronúcleos centrómero positivo después de tinción de FISH del centrómero), sugiriendo propiedades aneugénicas. El efecto aneugénico de SL18.0740 se observó en las pruebas *in vitro* y en concentraciones de las AUC plasmáticas en el ensayo *in vivo* superior (más de 10 veces en base a las AUC) a las observadas en plasma humano en dosis terapéuticas.

El metabolito aglicona (3-demetiltiocolchicina-SL59.0955) indujo lesiones cromosómicas *in vitro* (prueba *in vitro* de micronúcleos en linfocitos humanos) y daño cromosómico *in vivo* (prueba oral de micronúcleos *in vivo* en médula ósea de ratón). Los micronúcleos resultaron predominante de la pérdida de cromosomas (micronúcleos centrómero positivo después de tinción de FISH o CREST del centrómero), sugiriendo propiedades aneugénicas. El efecto aneugénico de SL59.0955 fue observado en concentraciones de las pruebas *in vitro* y en exposiciones en el ensayo *in vivo*, cercana a las observadas en plasma humano a las dosis terapéuticas de 8 mg dos veces al día per os.

El efecto aneugénico en la división celular puede producir células aneuploides. Aneuploidia es una modificación en el número de cromosomas y pérdida de heterocigosidad, factor de riesgo reconocido de teratogenicidad, embrio-toxicidad/ aborto espontáneo, deterioro en la fertilidad masculina cuando impacta las células germinales y cáncer, cuando impacta las células somáticas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DYNAXON CÁPSULAS 8 mg****Teratogenicidad**

~~Con la dosis mayor evaluada fue demostrado un efecto teratogénico y de toxicidad perinatal. Con dosis de hasta 3 mg/kg/día, ninguna evidencia de efectos teratogénicos de tiocolchicósido fue descrita. En el ratón, una dosis de 12mg/kg de tiocolchicósido causó malformaciones mayores, junto con fetotoxicidad (retraso del crecimiento, muerte embrionaria, deterioro en la tasa de distribución del sexo). La dosis sin efecto tóxico fue 3mg/kg. En el conejo, tiocolchicósido demostró toxicidad materna empezando con 24mg/kg. Más aún, se han observado anomalías menores (costillas supernumerarias, retraso en la osificación).~~

Deterioro de la Fertilidad

En un estudio de fertilidad en ratas, no se observó deterioro de la fertilidad con dosis de hasta 12 mg/kg, ej. A niveles de dosis que no inducen efecto clínico. Tiocolchicósido y sus metabolitos ejercen actividad aneugénica en diferentes concentraciones (ver sección Genotoxicidad), lo que es reconocido como un factor de riesgo para el deterioro de la fertilidad masculina humana (ver sección Advertencias).

~~**Incompatibilidades:** En ausencia de estudios de compatibilidad, la solución inyectable no debe ser combinada con otros medicamentos.~~

Precauciones especiales de almacenamiento: Almacenar en un lugar fresco, protegido de la luz.

Presentación: Estuche con 10 cápsulas de 8 mg

Venta bajo receta médica.

Mayor información disponible en el Departamento Médico de sanofi-aventis, Teléfono 2366 7014.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL