

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Adalgur 500 mg/2 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 500 mg de paracetamol y 2 mg de tiocolchicósido.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos redondos, planos, de color amarillento, ranurados por una cara.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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 debe limitarse a 7 días consecutivos.

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

Insuficiencia renal grave:

En casos de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min), la dosis total diaria se reducirá en un 50%; se recomienda que el intervalo entre 2 tomas sea como mínimo de 8 horas. La dosis unitaria debe reducirse a un comprimido por toma.

Insuficiencia hepática:

En caso de insuficiencia hepática no se excederá de 4 comprimidos (2 g de paracetamol) durante 24 horas y el intervalo mínimo entre dosis será de 8 horas (ver sección 4.4).

Personas de edad avanzada:

En pacientes de edad avanzada se ha observado un aumento de la semivida de eliminación del paracetamol por lo que se recomienda reducir la dosis del adulto en un 25%.

Población pediátrica:

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

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 todo 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

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 en división) 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 de teratogenicidad, toxicidad embrio-fetal, aborto espontáneo y 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.

Se debe administrar paracetamol con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, deficiencia en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, afecciones cardiacas o pulmonares o con insuficiencia hepática leve o moderada (incluido el síndrome de Gilbert) y insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min (ver sección 4.2) (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos renales adversos).

Paracetamol debe utilizarse con precaución en el caso de: malnutrición crónica (reservas bajas de glutatión hepático) y deshidratación.

La utilización del medicamento en pacientes que consumen habitualmente alcohol puede provocar daño hepático.

En alcohólicos crónicos no se deben administrar más de 2 g al día de paracetamol.

Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se han manifestado en una minoría de dichos pacientes, puede provocar reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra en dosis altas.

Se recomienda precaución si se administra paracetamol concomitantemente con flucloxacilina debido al aumento del riesgo de acidosis metabólica con alto desequilibrio aniónico (HAGMA), particularmente en pacientes con insuficiencia renal grave, sepsis, desnutrición y otras fuentes de deficiencia de glutatión (por

ejemplo, alcoholismo crónico), así como aquellos que utilizan dosis máximas diarias de paracetamol. Se recomienda una estrecha vigilancia, incluida la medición de 5-oxoprolina en orina.

No superar la dosis recomendada por día. Las dosis mayores a las recomendadas implican un riesgo hepático grave. Deberá darse un antídoto lo antes posible (ver sección 4.9). Para evitar el riesgo de sobredosificación, comprobar la ausencia de paracetamol en la composición de otros medicamentos que se estén tomando concomitantemente.

Si el dolor se mantiene durante más de 3 días o empeora o aparecen otros síntomas, se debe interrumpir el tratamiento y consultar al médico.

Interferencias con pruebas de diagnóstico:

El paracetamol puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

- **Sangre:** aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica). Reducción (interferencia analítica) de glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa.
- **Orina:** pueden aparecer valores falsamente aumentados de metadrenalina y ácido úrico.
- **Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida:** el paracetamol, como la bentiromida, se metaboliza también en forma de arilamina, por lo que aumenta la cantidad aparente de ácido paraaminobenzoico (PABA) recuperada; se recomienda interrumpir el tratamiento con paracetamol al menos tres días antes de la administración de bentiromida.
- **Determinaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina:** en las pruebas cualitativas diagnósticas de detección que utilizan nitrosonaftol como reactivo, el paracetamol puede producir resultados falsamente positivos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El paracetamol es metabolizado intensamente en el hígado, por lo que puede interactuar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías. Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (rifampicina, determinados anticovulsivantes, etc) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de paracetamol.

Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

- Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina): posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. No obstante, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.
- Alcohol etílico: potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.
- Anticolinérgicos (glicopirronio, propantelina): disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico.
- Anticonceptivos hormonales/Estrógenos: disminución de los niveles plasmáticos de paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.
- Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona): disminución de la biodisponibilidad del paracetamol así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.
- Carbón activado: disminuye la absorción del paracetamol cuando se administra rápidamente tras una sobredosis

- Cloranfenicol: potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- Diuréticos del asa: aunque el paracetamol puede reducir la excreción urinaria de prostaglandinas, los datos clínicos indican que no afecta a la diuresis o natriuresis provocada por la furosemida.
- Isoniazida: disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- Lamotrigina: disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- Metoclopramida y domperidona: aumentan la absorción del paracetamol en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico
- Probenecid: incrementa la semivida plasmática del paracetamol, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos
- Propranolol: aumento de los niveles plasmáticos de paracetamol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- Resinas de intercambio iónico (colestiramina): disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino.
- Rifampicina: aumento del aclaramiento de paracetamol y formación metabolitos hepatotóxicos de éste, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- Zidovudina: Aunque se han descrito una posible potenciación de la toxicidad de zidovudina (neutropenia, hepatotoxicidad) en pacientes aislados, no parece que exista ninguna interacción de carácter cinético entre ambos medicamentos.

Se debe tener precaución cuando se utiliza paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina, ya que la administración concurrente se ha asociado con acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

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 realizados 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 realizado 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).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto de Adalgur sobre la capacidad de conducir vehículos o de utilizar maquinaria.

Si bien la aparición de somnolencia debe considerarse como un evento muy raro, es necesario tener en cuenta esta posibilidad, cuando se conducen vehículos o se manejan máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran a continuación por órganos y sistemas de acuerdo con la siguiente clasificación:

Muy frecuentes: ($\geq 1/10$)

Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Reacciones adversas descritas con tiocolchicósido

Trastornos del sistema inmunológico:

Raras: angioedema.

Muy raras: reacciones de hipersensibilidad tales como urticaria, edema de Quincke y excepcionalmente shock anafiláctico.

Trastornos del sistema nervioso:

Raras: agitación y obnubilación pasajeras, malestar

Muy raras: somnolencia (ver sección 4.7).

Trastornos gastrointestinales:

Raras: diarrea, gastralgia, náuseas, vómitos y pirosis tras la administración.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: reacciones alérgicas cutáneas como prurito, eritema, erupciones máculopapulosas y excepcionalmente erupciones vesiculobulbosas.

Reacciones adversas descritas con paracetamol

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raras: Hipoglucemia.

Trastornos cardiacos:

Raras: Hipotensión

Trastornos hepatobiliares:

Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raras: Hepatotoxicidad (ictericia).

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (ver sección 4.4).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Raras: Malestar.

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad, que oscilan entre una simple erupción cutánea o una urticaria, y shock anafiláctico. Su aparición requiere la interrupción del uso de este medicamento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras: Se han notificado reacciones cutáneas graves

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No se han observado ni descrito en la bibliografía casos de sobredosificación con Adalgur.

En el caso de paracetamol, la sintomatología por sobredosis incluye mareos, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática. Si se ha ingerido una sobredosis debe tratarse rápidamente al paciente en un centro médico aunque no haya síntomas o signos significativos ya que, aunque éstos pueden causar la muerte, a menudo no se manifiestan inmediatamente después de la ingestión, sino a partir del tercer día. Puede producirse la muerte por necrosis hepática. Asimismo, puede aparecer fallo renal agudo.

La sobredosis de paracetamol se evalúa en cuatro fases, que comienzan en el momento de la ingestión de la sobredosis:

- **FASE I** (12-24 horas): náuseas, vómitos, diaforesis y anorexia;
- **FASE II** (24-48 horas): mejoría clínica; comienzan a elevarse los niveles de AST, ALT, bilirrubina y protrombina
- **FASE III** (72-96 horas): pico de hepatotoxicidad; pueden aparecer valores de 20.000 para la AST
- **FASE IV** (7-8 días): recuperación

Puede aparecer hepatotoxicidad. La mínima dosis tóxica es 6 g en adultos y más de 100 mg/kg de peso en niños. Dosis superiores a 20-25 g son potencialmente fatales. Los síntomas de la hepatotoxicidad incluyen náuseas, vómitos, anorexia, malestar, diaforesis, dolor abdominal y diarrea. La hepatotoxicidad no se manifiesta hasta pasadas 48-72 horas después de la ingestión.

Si la dosis ingerida fue superior a 150 mg/Kg o no puede determinarse la cantidad ingerida, hay que obtener una muestra de paracetamol sérico a las 4 horas de la ingestión. En el caso de que se produzca hepatotoxicidad, realizar un estudio de la función hepática y repetir el estudio con intervalos de 24 horas. El fallo hepático puede desencadenar encefalopatía, coma y muerte.

Niveles plasmáticos de paracetamol superiores a 300microgramos/ml, encontrados a las 4 horas de la ingestión, se han asociado con el daño hepático producido en el 90% de los pacientes. Éste comienza a producirse cuando los niveles plasmáticos de paracetamol a las 4 horas son superiores a 120 microgramos/ml o mayores de 30 microgramos/ml a las 12 horas de la ingestión.

La ingestión crónica de dosis superiores a 4 g/día puede dar lugar a hepatotoxicidad transitoria. Los riñones pueden sufrir necrosis tubular, y el miocardio puede resultar lesionado.

Tratamiento: en todos los casos se procederá a aspiración y lavado gástrico, preferiblemente dentro de las 4 horas siguientes a la ingestión.

Existe un antídoto específico para la toxicidad producida por paracetamol: la N-acetilcisteína. Se recomiendan 300 mg/kg de N-acetilcisteína (equivalentes a 1,5 ml/kg de solución acuosa al 20%; pH: 6,5), administrados por vía intravenosa durante un período de 20 horas y 15 minutos, según el siguiente esquema:

ADULTOS

- Dosis de ataque: 150 mg/kg (equivalentes a 0,75 ml/kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), lentamente por vía intravenosa o diluidos en 200 ml de dextrosa al 5%, durante 15 minutos.
- Dosis de mantenimiento:
 - a) Inicialmente se administrarán 50 mg/kg (equivalentes a 0,25 ml/kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), en 500 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 4 horas.
 - b) Posteriormente, se administrarán 100 mg/kg (equivalentes a 0,50 ml/kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), en 1000 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 16 horas.

NIÑOS

El volumen de la solución de dextrosa al 5% para la infusión debe ser ajustado con base en la edad y al peso del niño, para evitar congestión vascular pulmonar.

La efectividad del antídoto es máxima si se administra antes de que transcurran 8 horas tras la intoxicación. La efectividad disminuye progresivamente a partir de la octava hora, y es ineficaz a partir de las 15 horas de la intoxicación.

La administración de la solución acuosa de N-acetilcisteína al 20% podrá ser interrumpida cuando los resultados del examen de sangre muestren niveles hemáticos de paracetamol inferiores a 200 µg/ml.

Efectos adversos de la N-acetilcisteína por vía intravenosa: excepcionalmente, se han observado erupciones cutáneas y anafilaxia, generalmente en el intervalo entre 15 minutos y 1 hora desde el comienzo de la infusión.

Por vía oral, es preciso administrar el antídoto de N-acetilcisteína antes de que transcurran 10 horas desde la sobredosificación. La dosis de antídoto recomendada para los adultos es:

- una dosis inicial de 140 mg/kg de peso corporal
- 17 dosis de 70 mg/kg de peso corporal, una cada 4 horas.

Cada dosis debe diluirse al 5% con una bebida de cola, zumo de uva, de naranja o agua, antes de ser administrada, debido a su olor desagradable y a sus propiedades irritantes o esclerosantes. Si la dosis se vomita en el plazo de una hora después de la administración, debe repetirse. Si resulta necesario, el antídoto (diluido con agua) puede administrarse mediante la intubación duodenal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros miorelajantes de acción central y otros analgésicos y antipiréticos: Anilidas.

Código ATC: N02 B E01 (Paracetamol)

Código ATC: M03 BX (Tiocolchicósido)

Tiocolchicósido:

El tiocolchicósido es un relajante muscular que inhibe las contracciones y que se utiliza en procesos reumáticos, traumatismos y para alivio de la hipertonia uterina.

Los datos experimentales demuestran que tiocolchicósido actúa sobre el SNC como un agonista del neurotransmisor inhibitorio GABA, al interactuar, de forma altamente selectiva, con los receptores gabaminérgicos. También se ha evidenciado una afinidad elevada por los receptores glicinérgicos, sensibles a esticnina. La elevada actividad por los receptores gabaminérgicos y glicinérgicos y su acción agonista sobre los mismos, explican, razonablemente, su acción inhibitoria sobre el SNC que se manifiesta por una disminución del tono muscular, o sea, actúa como un relajante muscular. Este mecanismo de acción es comparable al que ejerce el baclofeno, derivado lipófilo del GABA, que actúa como agonista selectivo de los receptores GABA (B) presinápticos y reduce los espasmos dolorosos flexores o extensores.

Paracetamol:

El paracetamol es un fármaco analgésico que también posee propiedades antipiréticas. Se desconoce el mecanismo exacto de la acción del paracetamol, aunque se sabe que actúa a nivel del Sistema Nervioso Central y, en menor grado, bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico. Se cree que el paracetamol aumenta el umbral del dolor inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediante el bloqueo de ciclooxigenasas en el Sistema Nervioso Central (específicamente la COX-3). Sin embargo, el paracetamol no inhibe de forma significativa las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos.

El paracetamol estimula la actividad de las vías serotoninérgicas descendentes que bloquean la transmisión de las señales nociceptivas a la médula espinal procedentes de tejidos periféricos. En este sentido, algunos datos experimentales indican que la administración de antagonistas de diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos administrados intraespinalmente son capaces de anular el efecto antinociceptivo del paracetamol.

La acción antitérmica está relacionada con la inhibición de la síntesis de PGE₁ en el hipotálamo, órgano coordinador fisiológico del proceso de termorregulación.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tiocolchicósido:

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 $C_{m\acute{a}x}$ 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-desmetiltiocolchicina 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 didesmetil-tiocolchicina.

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-tiocolchicina 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.

Paracetamol.

Absorción:

Por vía oral la biodisponibilidad de paracetamol es del 75-85%. Es absorbido amplia y rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo hasta la concentración máxima de 0,5-2 horas. Los fármacos que retrasan el vaciado gástrico retrasan también la absorción de paracetamol.

Distribución:

El paracetamol absorbido se distribuye uniformemente por todos los compartimentos corporales, con menor concentración a nivel de tejido adiposo y líquido cefalorraquídeo. El grado de unión a proteínas plasmáticas es de un 10%. El tiempo que transcurre hasta lograr el efecto máximo es de 1 a 3 horas, y la duración de la acción es de 3 a 4 horas.

Biotransformación:

El metabolismo del *paracetamol* experimenta un efecto de primer paso hepático, siguiendo una cinética lineal. Sin embargo, esta linealidad desaparece cuando se administran dosis superiores a 2 g. El *paracetamol* se metaboliza fundamentalmente en el hígado (90-95%), Dosis elevadas pueden saturar los mecanismos habituales de metabolización hepática, lo que hace que se utilicen vías metabólicas alternativas que dan lugar a metabolitos hepatotóxicos y posiblemente nefrotóxicos, por agotamiento de glutathione.

Eliminación:

Paracetamol se elimina mayoritariamente en la orina como un conjugado con el ácido glucurónico, y en menor proporción con el ácido sulfúrico y la cisteína; menos del 5% se excreta en forma inalterada. Su semivida de eliminación es de 1,5-3 horas (aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, pacientes de edad avanzada y niños).

Variaciones fisiopatológicas:

Insuficiencia renal: en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min) la eliminación del paracetamol y de sus metabolitos se ve retardada.

Pacientes de edad avanzada: la capacidad de conjugación no se modifica. Se ha observado un aumento de la semivida de eliminación del paracetamol.

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.

Paracetamol:

El paracetamol, a dosis terapéuticas, no presenta efectos tóxicos y únicamente a dosis muy elevadas causa necrosis centrolobulillar hepática en los animales y en el hombre. Igualmente a niveles de dosis muy altos, el paracetamol causa metahemoglobinemia y hemólisis oxidativa en perros y gatos y muy rara vez en humanos. Se han observado en estudios de toxicidad crónica, subcrónica y aguda, llevados a cabo con ratas y ratones, lesiones gastrointestinales, cambios en el recuento sanguíneo, degeneración del hígado y parénquima renal, incluso necrosis. Por un lado, las causas de estos cambios se han atribuido al mecanismo de acción y por otro lado, al metabolismo del paracetamol. Se ha visto también en humanos, que los metabolitos parecen producir los efectos tóxicos y los correspondientes cambios en los órganos. Además, se ha descrito casos muy raros de hepatitis agresiva crónica reversible durante el uso prolongado (ej. 1 año) con dosis terapéuticas. En el caso de dosis subtóxicas, pueden aparecer signos de intoxicación a las 3 semanas de tratamiento. Por lo tanto, paracetamol no deberá tomarse durante largos periodos de tiempo y tampoco a dosis altas.

Investigaciones adicionales no mostraron evidencia de un riesgo genotóxico de paracetamol relevante a las dosis terapéuticas, es decir, a dosis no tóxicas.

Estudios a largo plazo en ratas y ratones no produjeron evidencia de tumores con dosis de paracetamol no hepatotóxicas.

Fertilidad: los estudios de toxicidad crónica en animales demuestran que dosis elevadas de paracetamol producen atrofia testicular e inhibición de la espermatogénesis; se desconoce la importancia de este hecho para su uso en humanos

Asociación paracetamol-tiocolchicósido:

En un estudio de toxicidad aguda realizado en ratones, la asociación paracetamol-tiocolchicósido provocó síntomas de toxicidad, cuando se administró, por vía oral, a dosis iguales o superiores a 500 mg/kg. No se conocen otros estudios de seguridad preclínica realizados con esta asociación.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Almidón de maíz
Carboximetilalmidón sódico de patata
Estearato de magnesio (E572)
Hidroxipropilcelulosa (E463)
Talco (E553b)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase de 30 comprimidos en blister PVC-Aluminio.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TEOFARMA S.r.l.
Via F.lli Cervi, 8
27010 Valle Salimbene
Pavia – Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

46.534

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 1 de septiembre de 1968

Fecha de la última renovación: 30 de septiembre de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2022