

Valeria Sgarbi, Mariarosanna De Fina, Antonio Consiglio, Daniela Scala
Area SIFO Informazione Scientifica, Educazione e Informazione Sanitaria

Medicinali contenenti tiocolchicoside per uso sistemico: approfondimenti sulle restrizioni e le avvertenze correlate al potenziale rischio di genotossicità in gravidanza ed età fertile

Secondo una recente nota informativa inviata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) il 4 Marzo del 2019 (Box 1), è emerso come medicinali a base di tiocolchicoside per uso sistemico possano causare una serie di reazioni avverse potenzialmente genotossiche e teratogene.¹

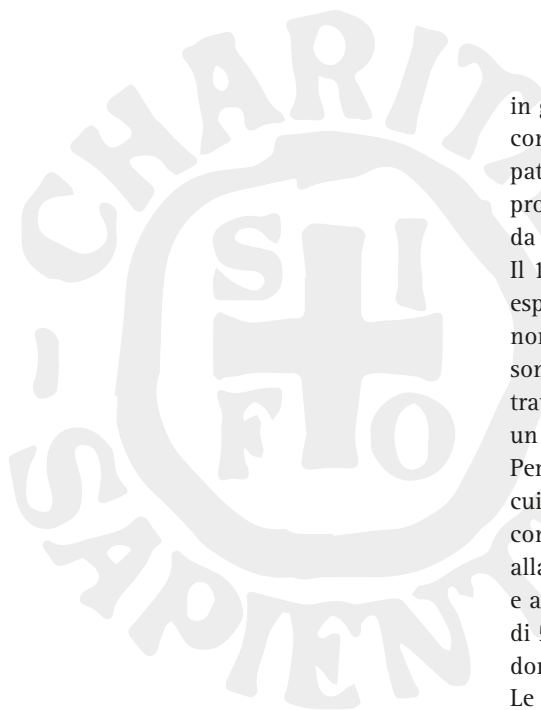
Il tiocolchicoside è un derivato semi-sintetico del colchicoside, glicoside naturale utilizzato come miorilassante in forma orale, iniettabile e/o cutanea. È autorizzato al commercio in molti Paesi dell'Unione Europea, tra cui Francia, Spagna, Portogallo e Italia, ed è indicato per il trattamento degli spasmi muscolari dolorosi in pazienti con disturbi ortopedici, reumatologici o muscoloscheletrici. La sua efficacia nel trattare i dolori muscolari e le contratture, in particolare nel dolore lombare, è stata dimostrata da numerosi studi clinici.²⁻⁴

Inizialmente si pensava che il suo meccanismo d'azione consistesse in un meccanismo di tipo agonistico verso il recettore dell'acido gamma amminobutirrico (GABA), ma studi più recenti dimostrano invece un'attività GABA-antagonista. La sua struttura chimica è strettamente correlata a quella della colchicina, con la quale condivide un profilo di tossicità molto simile. Negli ultimi anni, sono stati riportati diversi casi di eventi avversi indotti da tiocolchicoside, come crisi epilettiche e danno epatico, mentre studi preclinici su animali hanno suggerito un'attività convulsivante del farmaco.^{5,6}

Nonostante sia in uso da decenni, i dati riguardanti il suo utilizzo in gravidanza sono sorprendentemente scarsi. La questione è stata ulteriormente complicata dalla relazione del comitato dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) sui medicinali per uso umano (CHMP) nel 2013, aggiornato poi nel 2014. Questo rapporto, inizialmente attivato da un *alert* da parte dell'AIFA, evidenziava che, in seguito ad assunzione di tiocolchicoside per via orale alle dosi terapeutiche, i livelli di un suo metabolita, il tiocolchicoside 3-demetilcolchicina chiamato M2 (o SL59.0955), potesse raggiungere una concentrazione tale da poter causare aneuploidia. AIFA ha dunque chiesto al CHMP di esaminare il profilo di sicurezza del farmaco, esame volto alla valutazione del tipo di azione regolatoria da intraprendere. La revisione di dati di sicurezza post-marketing ha rivelato l'esistenza di nove casi di bambini malformati successivi ad esposizione della madre a tiocolchicoside durante la gravidanza.^{7,8}

Il CHMP ha riesaminato le prove, comprese le opinioni degli esperti nel campo della sicurezza dei medicinali, e ha concluso che l'aneuploidia potrebbe verificarsi con concentrazioni di M2 non molto superiori rispetto a quelle osservate dopo l'assunzione di dosi raccomandate di tiocolchicoside per via orale.

Il CHMP ha raccomandato delle misure per garantire l'uso di medicinali contenenti tiocolchicoside nel modo più sicuro possibile, limitando la dose massima giornaliera e il numero di giorni di trattamento, sia quando somministrato per via orale che per via sistemica. L'uso è controindicato



in gravidanza e allattamento, o nelle donne in età fertile che non usano la contraccezione, così come nella popolazione pediatrica, o per il trattamento di patologie croniche o a lungo termine. Le preparazioni per uso locale (SSN) non producono Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e non sono pertanto interessate da questa restrizione.⁹

Il 17 gennaio 2014, la Commissione Europea, visto il parere del CHMP, si è espressa in via definitiva specificando che il trattamento con tiocolchicoside non dovrebbe eccedere i 7 giorni per la somministrazione orale, o 5 giorni per la somministrazione intramuscolare. I pazienti che assumono tiocolchicoside per il trattamento di una condizione clinica a lungo termine dovrebbero sottoporsi ad un controllo periodico dal proprio medico curante.

Per gli operatori sanitari, invece, è stata trasmessa la comunicazione secondo cui il tiocolchicoside è raccomandato come terapia adiuvante nel trattamento di contratture muscolari spinali, in adulti e adolescenti a partire dai 16 anni di età, alla dose massima di 8 mg ogni 12 ore per via orale per un massimo di 7 giorni, e alla dose massima di 4 mg per via intramuscolare ogni 12 ore per un massimo di 5 giorni. È ribadita la controindicazione in gravidanza e allattamento, e nelle donne in età fertile che non utilizzano adeguati metodi contraccettivi.

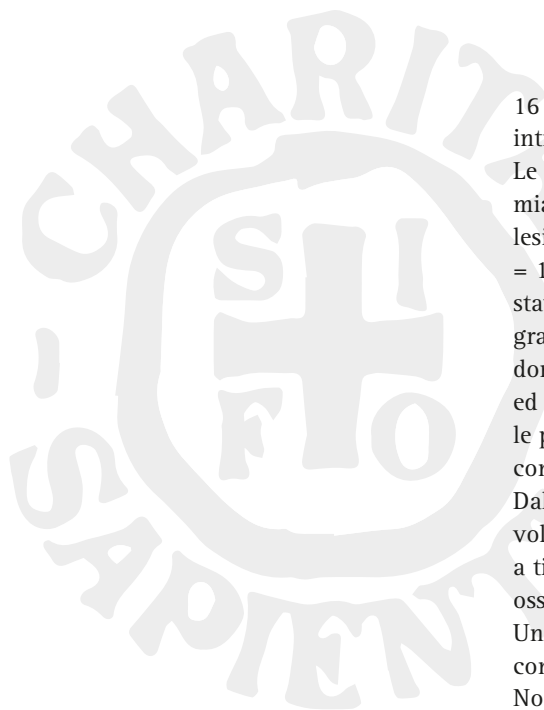
Le raccomandazioni del Comitato erano basate su una revisione dei dati disponibili da studi pre-clinici e clinici, dati presenti in letteratura ed esperienze post-marketing, nonché consultazioni con un esperto gruppo di lavoro sulla sicurezza dei medicinali. I metaboliti del tiocolchicoside non sono associati a mutagenicità o clastogenicità. Il comitato ha concluso che alla luce delle prove attuali il rapporto rischio-beneficio per il farmaco rimane positivo, purché vengano prese adeguate misure di attenuazione del rischio come quelle sopracitate. Il medicinale è inoltre sottoposto a Monitoraggio Addizionale.⁹

La restrizione imposta dall'EMA-CHMP è indubbiamente pertinente, ma tuttavia rimane il problema di come monitorare le donne incinta che sono inavvertitamente esposte a tiocolchicoside. Ad oggi, i dati umani raccolti sistematicamente riguardanti l'esposizione a tiocolchicoside durante la gravidanza sono limitati a tre serie di casi, che hanno esaminato 133 donne in gravidanza in totale nel periodo compreso tra il 2007 e il 2012, e riportato un tasso di malformazioni congenite del 3%.⁹ I cambiamenti biomeccanici e ormonali che avvengono nel corso della gravidanza influiscono sul sistema muscolo-scheletrico, che può portare la donna ad accusare dolore. Approssimativamente, la metà di tutte le donne incinta soffre di lombalgia. Ci sono molti interventi non farmacologici per la gestione del dolore muscolo-scheletrico durante la gravidanza, come terapia manuale, idroterapia e cinture di stabilizzazione.² Dato che anche la gravidanza non pianificata è un fatto frequente nella popolazione generale, la possibilità che alcune donne incinta mostrino un rischio maggiore di assumere tiocolchicoside per alleviare la sintomatologia dolorosa è elevata.^{8,9}

DATI PRESENTI IN LETTERATURA

Otzurk e collaboratori nel 2016 (Department of Clinical Pharmacology and Toxicology, Izmir Ataturk Research Hospital, Izmir, Turkey) riportano il primo studio, su una serie di casi, per la valutazione del rischio da esposizione a tiocolchicoside in donne in gravidanza tra il 2007 e il 2012.²

Durante i 5 anni di monitoraggio, sono state identificate 18 gravidanze con esposizione al tiocolchicoside. Nessun paziente è stato perso al follow-up. Il dosaggio medio giornaliero è stato pari a 8 mg (in un *range* compreso tra 4 e



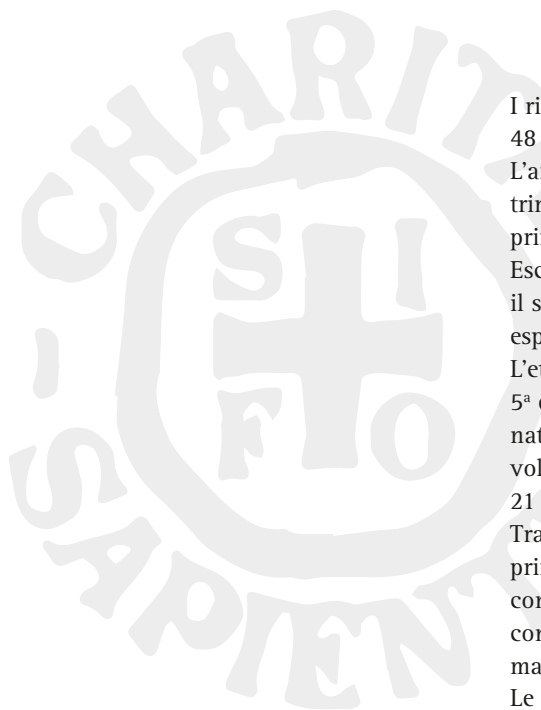
16 mg). Ad eccezione di quattro donne che hanno ricevuto il farmaco per via intramuscolare, tutte le altre pazienti hanno usato il tiocolchicoside per via orale. Le indicazioni terapeutiche per le quali il farmaco è stato utilizzato sono state: mialgia (n = 6), lombaggine (n = 4), fibromialgia (n = 3), ernia lombare (n = 2), lesione dei tessuti molli (n = 1), artralgia (n = 1) e spondilite anchilosante (n = 1). Fatta eccezione per una paziente trattata con misoprostolo, non ci sono state pazienti che hanno ricevuto un altro farmaco teratogeno nel corso della gravidanza. Due donne hanno assunto trattamenti contro la depressione, e una donna era affetta da diabete di tipo 2. Fatta eccezione per la madre diabetica ed un'altra trattata con un antinfiammatorio locale in gel (etofenamato), tutte le pazienti hanno assunto uno o più farmaci antinfiammatori non steroidei contemporaneamente.²

Dalle 18 gravidanze sono risultate 16 nascite, un aborto spontaneo e un aborto volontario. La paziente che ha assunto misoprostolo e diclofenac in concomitanza a tiocolchicoside ha subito un aborto indotto, mentre un aborto spontaneo è stato osservato in una paziente che assumeva sertralina ed etodolac allo stesso tempo. Un parto prematuro si è verificato in una donna che ha avuto un matrimonio consanguineo.

Non sono stati osservati né difetti congeniti né basso peso alla nascita. Ogni neonato è stato controllato alla nascita per individuare eventuali presenze di problemi o complicanze, e gli esami fisici non hanno riscontrato anomalie o difetti alla nascita. Ad eccezione di un bambino pretermine, tutti i bambini e le madri sono stati privi di complicanze perinatali. Non sono state riscontrate anomalie genitali o di sviluppo nei di 2 anni di follow-up. La crescita fisica e lo sviluppo neurologico sono stati nella norma per i bambini a 2 anni di età (Tabella 1).

In un altro studio, Kaplan e collaboratori hanno arruolato tutte le donne esposte a Tiocolchicoside nel corso della gravidanza per una valutazione del rischio, a Terafar (Izmir Katip Celebi University Teratology - Centro di informazione, formazione e ricerca, Turchia) dal 2009 al 2014.⁶ Tutti i dati riguardanti le caratteristiche materne, la storia medica, ostetrica e familiare, l'uso di farmaci ed altre esposizioni (ad es. droghe d'abuso, integratori a base di erbe, etc.) sono stati registrati attraverso interviste dirette alle pazienti, utilizzando un questionario strutturato al momento del rinvio, prima che qualsiasi risultato fosse noto. Per indagare sugli esiti della gravidanza, è stata condotta una successiva intervista telefonica con le madri dopo il parto, basata su un questionario di follow-up strutturato. Questo mirava ad ottenere le seguenti informazioni: possibili complicazioni durante la gravidanza (i.e. preeclampsia). Sono state raccolte ulteriori informazioni, come casi di aborto, periodo gestazionale alla nascita, sesso, peso alla nascita e lunghezza, circonferenza cranica e Indice di Apgar. Il sondaggio mirava anche ad identificare se vi fossero state malformazioni maggiori e minori di natura tardiva o effetti avversi psicologici o di neurosviluppo nel neonato, scoperti alla nascita o durante visite mediche di routine.

Gli esiti secondari valutati erano il tasso di aborto spontaneo, il tasso di aborto volontario, il numero di neonati nati morti, il parto prematuro, e il basso peso alla nascita. Le malformazioni maggiori e minori sono state classificate utilizzando le Malformation Coding Guides of European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT).¹⁰ L'aborto è stato definito come la perdita spontanea di una gravidanza a meno di 20 settimane dal concepimento; per i neonati nati morti si è preso come parametro la nascita senza segni di vita oltre la 20^a settimana. La nascita pretermine era definita come la nascita prima della 37^a settimana, e il basso peso alla nascita è stato definito come peso alla nascita <2500 g.⁹



I risultati ottenuti nel corso del quinquennio tra il 2009 e il 2014 hanno registrato 48 casi con esposizione al tiocolchicoside durante la gravidanza (Tabella 2).

L'analisi del tasso di malformazione è stata limitata all'esposizione al primo trimestre in neonati nati vivi, a causa dell'indisponibilità di dati riguardanti le principali malformazioni congenite.

Escludendo i casi persi al follow-up ($n = 5$) e le esposizioni verificatesi durante il secondo o il terzo trimestre ($n = 1$), sono state incluse nel complesso 42 esposizioni (Figura 1).

L'età gestazionale media iniziale per l'ammissione allo studio era compresa tra la 5^a e a 14^a settimana. Delle 42 gravidanze con esiti noti, 31 neonati (73,8%) sono nati vivi; 4 donne (9,5%) hanno avuto un aborto spontaneo e 7 (16,7%) un aborto volontario (Tabella 3). L'età media dei bambini al momento del follow-up era di 21 mesi. Un bambino è nato pretermine ed uno sottopeso.

Tra i 31 bambini nati vivi, con esposizione in utero al tiocolchicoside durante il primo trimestre, sono stati riscontrati 26 esiti normali (83,8%), 2 malformazioni congenite maggiori (6,5%) e 3 minori (9,7%). Le due principali malformazioni congenite identificate sono state: una labioschisi con palatoschisi in un bambino maschio e una lussazione bilaterale dell'anca in una femmina.

Le tre malformazioni congenite minori sono state rispettivamente: un reflusso vescico-ureterale bilaterale (Vesicoureteral Reflux, VUR) in una femmina con ritardo di crescita intrauterino (Intrauterine Growth Restriction, IUGR), un'appendice preauricolare in un maschio, e un forame ovale (Forame Ovale Pervio, PFO) in una femmina.¹¹

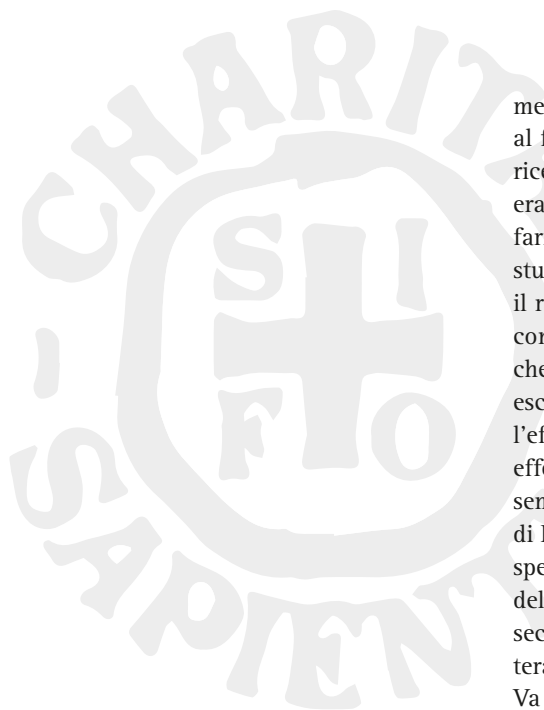
La madre del bambino con labbro leporino e palatoschisi è stata esposta al tiocolchicoside tra la 3^a e la 4^a settimana di gravidanza. Considerando che a seconda della via di somministrazione, il tiocolchicoside e i suoi metaboliti sono completamente eliminati dal corpo in circa due giorni⁹, non è possibile collegare questa malformazione all'esposizione, poiché le labbra e lo sviluppo del palato avvengono tra le settimane 5 e 12, con un periodo critico tra la 6^a e la 9^a settimana.

Per quanto riguarda il caso con VUR, l'esposizione al tiocolchicoside da parte della madre coincide con il periodo sensibile per la formazione di reni e uretere, che inizia al 35° giorno di gestazione. L'appendice auricolare è accettata come malformazione minore causata da tiocolchicoside, poiché l'esposizione al farmaco in questo caso (8^a settimana) coincide con il periodo sensibile per lo sviluppo dell'orecchio, tra la 5^a e 20^a settimana di gestazione.⁷

Un database sull'uso post-marketing, riepilogato nella revisione dell'EMA,¹ conteneva 11 casi secondari all'esposizione al tiocolchicoside durante la gravidanza. Ci sono stati 6 casi di anomalie congenite, tra cui una malformazione multipla che ha portato all'aborto, una palatoschisi, un'ipoplasia polmonare, una spina bifida, una sindrome di Poland e una pervietà del dotto arterioso. Si sono verificati 4 casi di aborto spontaneo e un caso di rischio di parto prematuro. Un secondo database, chiamato Marketing Authorisation Holders (MAH), ha segnalato 23 casi con esposizione precoce alla gravidanza (2casi con malformazioni, 3 aborti spontanei, 5 nascite normali e 9 risultati sconosciuti).² Il rapporto dell'EMA non conteneva ulteriori dettagli sulle caratteristiche delle madri e dei loro bambini esposti a tiocolchicoside in periodo prenatale.

CONCLUSIONI

Nonostante l'uso diffuso di tiocolchicoside, il numero delle pazienti coinvolte nello studio condotto da Otzurk e collaboratori è basso, probabilmente perché i



medici, in quel periodo, avevano una bassa percezione del rischio di esposizione al farmaco.² È infatti da considerare che in quegli anni EMA non aveva ancora ricevuto alcun *alert* sul rischio di utilizzo di tiocolchicoside in gravidanza, né era ancora stata prodotta alcuna raccomandazione sul limite di utilizzo del farmaco, nonché sulle sue controindicazioni. Va inoltre considerato che lo studio condotto da Kaplan e collaboratori analizza in maniera più approfondita il rischio teratogeno di tiocolchicoside in gravidanza poiché, per i bambini nati con malformazioni, indaga, a seconda della tipologia di malformazione, in che periodo della gestazione il farmaco possa aver prodotto difetti di sviluppo, escludendo determinati casi in cui non è stata trovata alcuna correlazione tra l'effetto del farmaco e la crescita del feto.⁷ Va inoltre detto che sembra che gli effetti teratogeni del farmaco influiscano maggiormente nel corso del primo semestre di gestazione, aspetto che è stato fortemente approfondito nello studio di Kaplan, ma non in quello di Otzurk, nel quale non vi è alcun riferimento specifico di quando possa essere iniziato, per ciascuna paziente, il monitoraggio dell'esposizione a tiocolchicoside.^{2,7} Anche questo potrebbe essere il motivo secondo cui il primo studio non ha prodotto risultati troppo evidenti di effetti teratogeni in donne gravide.

Va evidenziato come, grazie agli approfondimenti condotti in questi studi, per quanto riguarda l'utilizzo del tiocolchicoside in gravidanza la raccomandazione sia stata modificata da "sconosciuto" nel 2005, a "non raccomandato" nel 2011, per diventare poi "controindicato" a partire dal 2014 fino ad oggi.¹

In ogni caso, alla luce di quanto emerge dagli ultimi *alert* prodotti da EMA ed AIFA, nonostante sia evidente un potenziale effetto teratogeno sul feto, gli effetti del tiocolchicoside in gravidanza restano ancora da approfondire. È opportuno attenersi alle indicazioni previste dalla Nota Informativa di AIFA per quanto riguarda i regimi posologici, i tempi di utilizzo e i limiti di prescrizione. Il farmaco rimane controindicato in gravidanza e allattamento.

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITÀ
REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

14-03-2019

Medicinali contenenti tiocolchicoside per uso sistemico

IMPORTANTE PROMEMORIA riguardante le restrizioni e le avvertenze correlate al potenziale rischio di genotossicità

Questi medicinali sono sottoposti a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza.

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

Le aziende titolari delle Autorizzazioni all'Immissione in Commercio (AIC) di medicinali a base di tiocolchicoside per uso sistemico, in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desiderano ricordarLe le seguenti informazioni importanti riguardanti l'indicazione, il regime terapeutico, le controindicazioni e le avvertenze di questi medicinali.

Riassunto

- ❑ I risultati preclinici hanno mostrato un rischio di genotossicità associato all'uso sistemico di tiocolchicoside, vale a dire per la soluzione iniettabile per uso intramuscolare, le capsule rigide e le compresse orodispersibili.
- ❑ L'uso di tiocolchicoside è controindicato e, pertanto, non deve essere prescritto a donne in gravidanza o in allattamento e a donne potenzialmente fertili, a meno che adottino metodi contraccettivi efficaci.
- ❑ Le donne potenzialmente fertili devono essere attentamente allertate della necessità di una contraccezione efficace durante l'assunzione del medicinale, così da evitare una gravidanza e qualsiasi conseguente rischio per il feto.
- ❑ Si ricorda agli operatori sanitari che l'uso di tiocolchicoside per via sistemica è limitato al trattamento adiuvante a breve termine di contratture muscolari dolorose nelle patologie acute della colonna vertebrale negli adulti e negli adolescenti dai 16 anni in poi.
- ❑ Le dosi massime giornaliere e la durata del trattamento raccomandate devono essere rispettate, ovvero 16 mg al giorno fino a 7 giorni per l'uso orale e 8 mg al giorno per un massimo di 5 giorni per via intramuscolare.

Informazioni relative al problema di sicurezza

In studi non clinici è stato osservato che uno dei metaboliti di tiocolchicoside induce aneuploidia a concentrazioni vicine a quelle riscontrate nell'uomo dopo assunzione della dose orale massima raccomandata di 8 mg due volte al giorno. L'aneuploidia è riportata come un fattore di rischio per teratogenicità, embrio-fetotossicità/aborto spontaneo, ridotta fertilità maschile e un potenziale fattore di rischio per il cancro. Il rischio aumenta con l'esposizione prolungata.

Una revisione dei dati di sicurezza di questo medicinale, che è stata completata nel gennaio 2014, ha introdotto nuove restrizioni (comprese modifiche all'indicazione, alla dose giornaliera massima raccomandata, così come alla durata del trattamento), avvertenze e controindicazioni. Queste modifiche sono state incluse nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio illustrativo di tutti i medicinali a base di tiocolchicoside a marzo 2014. Una Nota Informativa Importante e specifici Materiali Educazionali (Guida per gli Operatori Sanitari e la Scheda per il Paziente) sono stati divulgati nel febbraio 2014; i Materiali Educazionali sono stati distribuiti ulteriormente in ottobre 2015.

Tuttavia, i risultati preliminari provenienti da studi ancora in corso condotti in alcuni Paesi europei e relativi all'utilizzazione di questi farmaci hanno osservato un livello limitato di aderenza nella pratica clinica alle condizioni d'uso autorizzate.

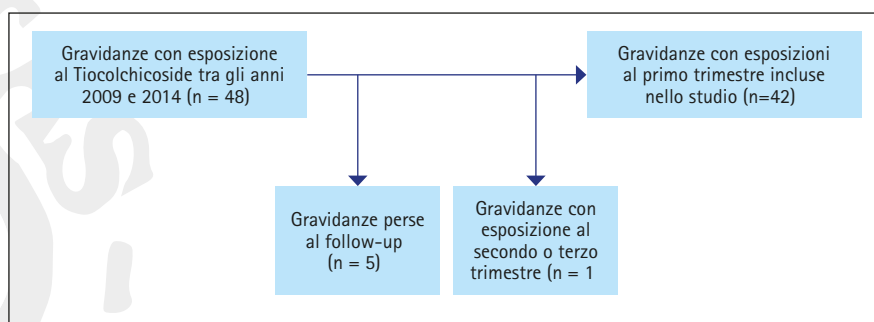
ULTERIORI INFORMAZIONI

- ❑ Per un ulteriore supporto agli Operatori Sanitari nella prescrizione e dispensazione di medicinali a base di tiocolchicoside per uso sistemico, i Materiali Educazionali (Guida per gli Operatori Sanitari, rinnovata e semplificata, e Scheda per il Paziente) saranno redistribuiti con questa Nota Informativa. Saranno inoltre distribuite ai relativi Operatori Sanitari versioni elettroniche, così come previsto dagli accordi con AIFA. Agli Operatori Sanitari è richiesto di consegnare ai pazienti la "Scheda per il Paziente".

Invito alla segnalazione

Questo medicinale è sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli Operatori Sanitari è richiesto di segnalare le reazioni avverse in accordo con il sistema nazionale di segnalazione spontanea all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

Box 1. Nota informativa AIFA su tiocolchicoside.¹

Figura 1. Diagramma dello studio condotto da Kaplan e collaboratori⁶Tabella 1. Caratteristiche dei neonati nello studio condotto da Ozturk e collaboratori²

Caso	Settimana gestazionale al parto	Sesso	Peso alla nascita (kg)	Lunghezza del corpo (cm)	Circonferenza della testa (cm)
1	38	F	3,50	50	35,5
2	39	F	3,25	50	34,5
3	39	F	3,40	51	34,5
4	40	M	3,40	50	34,5
5	40	M	3,35	50	35
6	Aborto volontario	-	-	-	-
7	38	M	3,15	49	35
8	38	F	3,75	51	36
9	39	M	3,45	49	36
10	39	M	3,30	49	34,5
11	40	F	3,30	49	35
12	Aborto spontaneo	-	-	-	-
13	36	F	2,90	47	33,5
14	40	M	4,00	51	36
15	39	F	3,30	48	35
16	38	M	2,95	49	34
17	40	M	3,80	51	36
18	39	F	3,45	50	35

Tabella 2. Modelli di esposizione al tiocolchicoside nello studio condotto da Kaplan e collaboratori.⁷

Via di somministrazione	Numero (%)
Orale	28 (66,7%)
Intramuscolare	10 (23,8%)
Sconosciuta	4 (9,5%)
Dose giornaliera di tiocolchicoside (n=35)	
8 mg (4-24 mg)	
Tempo di esposizione (n=42)	
Numero (%)	
Preconcepimento e primo semestre	2 (4,8%)
Primo semestre	40 (95,2%)
Durata dell'esposizione (n=39)	
6 giorni (1-49)	
Indicazioni terapeutiche per tiocolchicoside (n=39)	
Numero (%)	
Ernia del disco	3 (37,5%)
Lombalgia	1 (12,5%)
Dolore al ginocchio	2 (25%)
Overdose	1 (12,5%)
Infezioni delle vie urinarie	1 (12,5%)
Co-esposizione (n=48)	
48 (100%)	

Tabella 3. Esiti della gravidanza e caratteristiche dei bambini nello studio condotto da Kaplan et al.⁷

Esiti noti (n=42)	Numero (%)
Nati vivi	31 (73,8%)
Aborto spontaneo	4 (9,5%)
Aborto volontario	7 (16,7%)
Età gestazionale alla nascita (n=30)	39 settimane (36-41)
Nascite (n=30)	Numero (%)
Pretermine	1 (3,3%)
Termine	29 (96,7%)
Sesso (n=28)	Numero (%)
Maschio	14 (50%)
Femmina	14 (50%)
Età dei neonati al follow-up (n=28)	21 mesi (13-41)
Peso alla nascita (n=28)	Numero (%)
< 2500 g	1 (3,6%)
2500-4000 g	25 (89,3%)
> 4000 g	2 (7,1%)
Risultati dei nati vivi (n=31)	Numero (%)
In salute	26 (83,8%)
Malformazioni congenite maggiori	2 (6,5%)
Malformazioni congenite minori	3 (9,7%)

Take home message

Di cosa si parla?	Tiocolchicoside in forma orale e iniettabile
A che proposito?	Approfondimenti sulle restrizioni e le avvertenze correlate al potenziale rischio di genotossicità in gravidanza ed età fertile
Popolazione target?	Adulti, in particolare donne in gravidanza, in allattamento o in età fertile che non assumono adeguati metodi anticoncezionali
Patologia da trattare?	Tiocolchicoside è utilizzato nei dolori e nelle contratture muscolari
Studi clinici di riferimento?	Oztruk Z, Olmez E, Gurpinar T, Vural K. et al. (2016) Reproductive Toxicology Kaplan YC, Keskin-Arslan E, Kücuksolak G, et al. (2018) Reproductive Toxicology Lagarcea L, Vialb T, Boyerc M (2007) Fundam Clin Pharmacol
Raccomandazioni ed alert?	Nota Informativa AIFA su tiocolchicoside (2019) Raccomandazioni del CHMP di EMA (2013-2014)
Conclusioni?	Gli effetti del tiocolchicoside in gravidanza restano ancora da approfondire, nonostante sia evidente un potenziale effetto teratogeno sul feto. È opportuno attenersi alle indicazioni annunciate dalla Nota Informativa di AIFA per quanto riguarda le dosi, i tempi di utilizzo, e i limiti di prescrizione: <ul style="list-style-type: none"> - tiocolchicoside deve essere somministrato per un massimo di 7 giorni per bocca, o per un massimo di 5 giorni per iniezione intramuscolare; - è indicato come trattamento adiuvante in adulti ed adolescenti a partire dai 16 anni di età; - la dose massima corrisponde a 8 mg ogni 12 ore per via orale, e a 4 mg per via intramuscolare; - è controindicato in gravidanza e allattamento, e in quelle donne in età fertile che non utilizzano adeguati metodi contraccettivi.

Infobox

Indice di Apgar	Indice di valutazione dell'adattamento del neonato alla vita extrauterina, basato sullo studio della vitalità e dell'efficienza delle funzioni vitali primarie. Il suo calcolo deriva da alcuni controlli effettuati in modo rapido e immediatamente dopo il parto, e si basa su cinque parametri basali ai quali si assegna un "voto" da zero a due (valore max = 10). I parametri valutati sono i seguenti: frequenza cardiaca, respirazione, tono muscolare, riflessi (risposta al catetere nasofaringeo) e colore della pelle.
EUROCAT	Dall'inglese European Surveillance of Congenital Anomalies è un'organizzazione europea che si descrive come "una rete di registri basati sulla popolazione per la sorveglianza epidemiologica delle anomalie congenite. Fondata nel 1979, il suo scopo è quello di raccogliere e standardizzare dati informativi riguardanti patologie o malformazioni presenti fin dalla nascita.

BIBLIOGRAFIA

1. Nota Informativa Importante su medicinali contenenti tiocolchicoside (14/03/2019) disponibile su http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII_TCC_14.03.2019.pdf Ultimo accesso 18/6/2019.
2. Oztruk Z, Olmez E, Gurpinar T, Vural K. Pregnancy outcomes following the use of thiocolchicoside Reproductive Toxicology. *Reprod Toxicol* 2016;60:129-32.
3. Marcel C, Rezvani Y, Revel M. Evaluation of thiocolchicoside as monotherapy in low back pain. Results of a randomized study versus placebo. *Presse Med* 1990;19:1133-6.
4. Shah JM, Patel K, Shah MR, Rana D, Malhotra S. Comparison of efficacy and safety of thiocolchicoside and pregabalin in the treatment of acute non-specific low back pain: an open label randomized prospective study. *Int J of Basic & Clin Pharmacol* 2016;5:1733-8.
5. Giavina-Bianchi P, Giavina-Bianchi M, Tanno LK, Ensina LF, Motta AA, Kalil J. Epileptic seizure after treatment with thiocolchicoside. *Ther Clin Risk Manage* 2009;5:635-7.
6. Efe C, Purnak T, Ozaslan E, Milanlioglu A. Thiocolchicoside-induced liver injury. *Clinics* 2011;66(3):521-2.
7. Kaplan YC, Keskin-Arslan E, Kücuksolak G, Akyol F, Karadas B, Görgelc SN, et al. Pregnancy outcomes after maternal use of thiocolchicoside: a case series. *Reprod Toxicol* 2018;76:103-8.
8. Lagarcea L, Vialb T, Boyerc M, Ollagnier M, Disson Dautrichee A, Bruhata C, et al. Thiocolchicoside in the first trimester of pregnancy: a French collaborative study. *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21(Suppl. 1):57.
9. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends restricting use of thiocolchicoside by mouth or injection [homepage on the Internet]. c2014 [updated 2014Jan17;cited2016Sep21] disponibile su https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/article-31-referral-european-medicines-agency-recommends-restricting-use-thiocolchicoside-mouth_en.pdf (Ultimo accesso 18/6/2019).
10. European Surveillance of Congenital Anomalies. EUROCAT Subgroups of Congenital Anomalies [homepage on the Internet]. c2014 [updated 2016 Aug08; cited 2016 Sep 21]. Disponibile su from <http://www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT-Guide-1.4-Section-3.3.pdf>.
11. Trellu M, Filali-Ansary A, Franc D, Adam R, Lluel P, Dubruc C, Thénot JP, New metabolic and pharmacokinetic characteristics of thiocolchicoside and its active metabolite in healthy humans. *Fundam Clin Pharmacol* 2004;18(4):493-501.