

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rixcol, 0,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 0,5 mg kolchicyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

jedna tabletki zawiera 59 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Biała do prawie białej, okrągła, o średnicy 6 mm, płaska tabletki, z wytłoczonym napisem „0.5” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

- Leczenie ostrej dny moczanowej
- Profilaktyka napadów dny moczanowej na początku leczenia allopurinolem i lekami urykozurycznymi

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Leczenie ostrego napadu dny moczanowej

Początkowa dawka leku to 1 mg (2 tabletki), następnie po upływie 1 godziny należy przyjąć 500 mikrogramów (1 tabletki).

Nie należy przyjmować kolejnych tabletek przez 12 godzin.

Po 12 godzinach, jeśli jest to konieczne, leczenie można wznowić przyjmując maksymalnie dawkę 500 mikrogramów (1 tabletki) co 8 godzin, aż do ustąpienia objawów.

Leczenie należy zakończyć kiedy objawy ustąpią lub jeśli przyjęto łączną dawkę leku 6 mg (12 tabletek). Nie należy przekraczać łącznej dawki 6 mg (12 tabletek) w jednym cyklu leczenia.

Po zakończeniu cyklu leczenia nie rozpoczynać nowego cyklu przez co najmniej trzy dni (72 godziny).

Profilaktyka napadu dny moczanowej na początku leczenia allopurinolem i lekami urykozurycznymi
500 mikrogramów dwa razy na dobę.

Czas leczenia powinien być ustalony po ocenie takich czynników jak: częstotliwość napadów, czas trwania dny moczanowej oraz obecność i wielkość guzków dnawych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Należy zachować ostrożność u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek należy zmniejszyć dawkę lub wydłużyć odstępy między kolejnymi dawkami. Należy uważnie obserwować pacjentów z tej grupy pod kątem działań niepożądanych kolchicyny (patrz także punkt 5.2).

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, patrz punkt 4.3.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Należy zachować ostrożność u pacjentów z łagodnymi/umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Należy uważnie obserwować pacjentów z tej grupy pod kątem działań niepożądanych kolchicyny.

Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby, patrz punkt 4.3.

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosować z ostrożnością.

Sposób podawania

Do podawania doustnego

Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- pacjenci z dyskrazją krwi
- ciąża
- karmienie piersią
- kobiety w wieku rozrodczym, jeśli nie stosują skutecznych metod antykoncepcji
- pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek
- pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby
- kolchicyny nie należy stosować u pacjentów poddawanych hemodializie, ponieważ nie może być usunięta przez dializę lub transfuzję wymienną
- kolchicyna jest przeciwwskazana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, którzy przyjmują inhibitor glikoproteiny P (P-gp) lub silny inhibitor CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kolchicyna jest potencjalnie toksyczna, dlatego ważne jest, by nie przekraczać dawki przepisanej przez lekarza posiadającego niezbędną wiedzę i doświadczenie.

Kolchicyna ma wąski przedział terapeutyczny. Podawanie należy przerwać, jeśli wystąpią objawy toksyczności, takie jak: nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka.

Kolchicyna może spowodować ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego (agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, trombocytopenia). Zmiany w morfologii krwi mogą być stopniowe lub bardzo nagłe. Niedokrwistość aplastyczna charakteryzuje się szczególnie wysoką śmiertelnością. Niezbędne są okresowe kontrole obrazu krwi.

U pacjentów, u których wystąpią objawy, które mogłyby wskazywać na dyskrazję krwinek, takie jak: gorączka, zapalenie jamy ustnej, ból gardła, przedłużone krwawienie, siniaki lub zaburzenia skóry, leczenie kolchicyną należy natychmiast przerwać i niezwłocznie przeprowadzić pełne badanie hematologiczne.

Należy zachować ostrożność w przypadku:

- zaburzenia czynności wątroby lub nerek
- choroby układu sercowo-naczyniowego
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych
- pacjentów w podeszłym wieku oraz osłabionych
- pacjentów z zaburzeniami w morfologii krwi.

Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby należy uważnie monitorować pod kątem działań niepożądanych kolchicyny (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami glikoproteiny P i (lub) umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A4, zwiększa ekspozycję na kolchicynę, co może prowadzić do zatrucia, oraz zgonu. Jeśli jest wymagane leczenie inhibitorem P-gp lub umiarkowanym lub silnym inhibitorem CYP3A4 u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i wątroby, zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia kolchicyną (patrz punkt 4.5).

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Kolchicyna jest substratem CYP3A4 i białka transportującego glikoproteiny P. W obecności CYP3A4 lub inhibitorów glikoprotein P stężenia kolchicyny we krwi ulegają podwyższeniu. Zgłaszano toksyczność, w tym przypadki śmiertelne, podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4 i glikoprotein P, takich jak: makrolidy (klarytromycyna i erytromycyna), cyklosporyna, ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, inhibitory proteazy HIV, blokery kanału wapniowego (werapamil i diltiazem) oraz disulfiram (patrz punkt 4.4).

Kolchicyna jest przeciwwskazana u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby przyjmujących inhibitor glikoproteiny P (np. cyklosporyna, werapamil lub chinidyna) lub silny inhibitor CYP3A4 (np. rytonawir, atazanawir, indynawir, klarytromycyna, telitromycyna, itrakonazol lub ketakonazol) (patrz punkt 4.3).

Zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia kolchicyną jest zalecane u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, jeśli wymagane jest leczenie inhibitorem glikoproteiny P lub umiarkowanym lub silnym inhibitorem CYP3A4 (patrz punkt 4.4). Czterokrotne zmniejszenie dawki kolchicyny jest zalecane w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorem glikoproteiny P i (lub) silnego inhibitora CYP3A4. Dwukrotne zmniejszenie dawki kolchicyny jest zalecane w przypadku jednoczesnego podawania z umiarkowanym inhibitorem CYP3A4.

Wielkość interakcji z silnymi i umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4, a także inhibitorami glikoproteiny P uzyskane z przeprowadzonych badań *in vivo* przedstawiono w poniższej tabeli:

Pojedyncza dawka 0,6 mg kolchicyny bez lub z:	Liczba pacjentów	% zmiany parametrów farmakokinetycznych kolchicyny		Wytyczne dotyczące zmniejszenia dawki:
		C _{max}	AUC _{0-t}	
Silne inhibitory CYP3A4				4-krotne Schemat dawkowania przy ostrej dnie należy powtórzyć nie wcześniej niż po 3 dniach.
Klarytromycyna 250 mg dwa razy na dobę przez 7 dni	N=23	297	339	
Ketokonazol 200 mg dwa razy na dobę przez 5 dni	N=24	190	287	
Rytonawir 100 mg dwa razy na dobę przez 5 dni	N=18	267	345	
Umiarkowane inhibitory CYP3A4				2-krotne Schemat

Werapamil ER 240 mg raz na dobę przez 5 dni	N=24	130	188	dawkowania przy ostrej dnie należy powtórzyć nie wcześniej niż po 3 dniach.
Diltiazem ER 240 mg raz na dobę przez 7 dni	N=20	129	177	
Sok grejpfrutowy 240 ml dwa razy na dobę przez 4 dni	N=21	93	95	
Silne inhibitory glikoprotein P Cyklosporyna 100 mg w pojedynczej dawce	N=23	324	317	4-krotne Schemat dawkowania w ostrej dnie należy powtórzyć nie wcześniej niż po 3 dniach.

Biorąc pod uwagę charakter działań niepożądanych, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania leków, które mogą wpływać na morfologię krwi lub mieć negatywny wpływ na czynność wątroby i (lub) nerek.

Ponadto substancje takie jak cymetydyna i tolbutamid zmniejszają metabolizm kolchicyny i tym samym jej poziom w osoczu ulega zwiększeniu.

Sok grejpfrutowy może zwiększać stężenie kolchicyny, dlatego nie należy przyjmować go razem z kolchicyną.

Zmieniona funkcja błony śluzowej jelita może indukować odwracalną absorpcję cyjanokobalaminy (witamina B12).

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy zwiększa się przy łączeniu kolchicyny ze statynami, fibratami, cyklosporyną lub digoksyną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Podawanie kolchicyny u zwierząt powoduje znaczne zmniejszenie płodności.

Ciąża

Kolchicyna ma działanie genotoksyczne w warunkach *in vitro* i *in vivo* i wykazywała działanie teratogenne w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3). Z tego względu kolchicyna jest przeciwwskazana w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia.

Karmienie piersią

Kolchicyna przenika do mleka ludzkiego, dlatego jej stosowanie jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie są dostępne dane dotyczące wpływu kolchicyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy wziąć pod uwagę wystąpienie u pacjenta senności i zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Obserwowano następujące działania niepożądane.

Częstość występowania jest podana według poniższej klasyfikacji:

Bardzo często > 1/10

Często > 1/100 i < 1/10

Niezbyt często > 1/1000 i < 1/100

Rzadko > 1/10 000 i < 1/1000

Bardzo rzadko < 1/10 000

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość nieznana: zahamowanie czynności szpiku z agranulocytozą, niedokrwistością aplastyczną i trombocytopenią

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: zapalenie nerwów obwodowych, neuropatia

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka

Częstość nieznana: krwawienie z przewodu pokarmowego

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: uszkodzenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: łysienie, wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana: miopatia i rabdomioliza

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: uszkodzenie nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Częstość nieznana: brak miesiączki, bolesne miesiączkowanie, oligospermia, azzospermia

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Kolchicyna ma wąski przedział terapeutyczny i jest bardzo toksyczna w przypadku przedawkowania. Pacjenci z grupy szczególnego ryzyka toksyczności to osoby z niewydolnością nerek lub wątroby, chorobami układu pokarmowego lub serca oraz pacjenci w bardzo podeszłym wieku.

Po przedawkowaniu kolchicyny wszyscy pacjenci, nawet w przypadku braku wczesnych objawów, powinni być kierowani do natychmiastowej oceny medycznej.

Informacje kliniczne:

Objawy ostrego przedawkowania mogą być opóźnione (średnio 3 godziny): nudności, wymioty, ból brzucha, krwotoczne zapalenie żołądka i jelit, zmniejszenie objętości krwi, zaburzenia elektrolitowe,

leukocytoza, niedociśnienie tętnicze w ciężkich przypadkach. Drugi etap powikłań zagrażających życiu następuje od 24 do 72 godzin po podaniu produktu leczniczego: niewydolność wielonarządowa, ostra niewydolność nerek, splątanie, śpiączka, czuciowa i ruchowa obwodowa neuropatia wstępująca, depresja mięśnia sercowego, pancytopenia, zaburzenia rytmu serca, niewydolność oddechowa, koagulopatia ze zużycia czynników krzepliwości. Śmierć jest zazwyczaj wynikiem depresji układu oddechowego i zapaści sercowo-naczyniowej. Jeśli pacjent przeżyje, powrotowi do zdrowia może towarzyszyć leukocytoza na skutek odstawienia i odwracalne łysienie począwszy od około tygodnia po pierwszym spożyciu.

Leczenie:

- antidotum nie jest dostępne
- eliminacja toksyn poprzez płukanie żołądka w ciągu jednej godziny ostrego zatrucia
- należy rozważyć doustne podanie węgla aktywowanego u dorosłych, którzy przyjęli ponad 0,1 mg/kg masy ciała w ciągu 1. godziny występowania, i u dzieci, które spożyły dowolną ilość w ciągu 1. godziny występowania
- hemodializa nie jest skuteczna (wysoka objętość dystrybucji)
- ściśle monitorowanie kliniczne i biologiczne w środowisku szpitalnym
- leczenie objawowe i wspomagające: kontrola oddechu, utrzymanie ciśnienia krwi i krążenia, wyrównanie płynów i elektrolitów.

Dawka śmiertelna jest bardzo zróżnicowana (pojedyncza dawka 7 - 65 mg) w przypadku dorosłych, lecz na ogół jest to około 20 mg.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w dnie moczanowej, bez wpływu na metabolizm kwasu moczowego. Kod ATC: M04AC01

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu AGREE (Ocena Przyjmowania Kolchicyny w Ostrej Dnie Moczanowej) porównano ze sobą małe i duże dawki kolchicyny. Duże dawki kolchicyny w przedłużonym schemacie (łącznie 4,8 mg w ciągu 6 godzin) porównano z placebo i małą dawką w skróconym schemacie dawkowania (łącznie 1,8 mg w ciągu 1 godziny, tj. 1,2 mg, a następnie 0,6 mg w ciągu 1 godziny). Oba schematy dawkowania kolchicyny były istotnie bardziej skuteczne niż placebo z 32,7% odpowiedzi w grupie z dużą dawką, 37,8% odpowiedzi w grupie z małą dawką, i 15,5% odpowiedzi w grupie placebo (odpowiednio $P = 0,034$ i $P = 0,005$, w porównaniu z placebo). Wyniki w 24-godzinnym pierwotnym punkcie końcowym wykazały przeważające bezpieczeństwo małych dawek kolchicyny, bez utraty skuteczności w stosunku do dużych dawek przyjmowanych na początku leczenia napadu ostrej dny moczanowej (przyjęcie dawki leku w ciągu 12 godzin od wystąpienia napadu). Analiza farmakokinetyczna przeprowadzona w tym badaniu wykazała, że stężenie kolchicyny w osoczu zmniejszyło się zasadniczo od około 12 godziny po podaniu zdrowym ochotnikom.

Kolchicyna podawana zapobiegawczo (0,6 mg dwa razy na dobę) podczas rozpoczynania leczenia allopurinolem przewlekłej dny moczanowej zmniejsza częstość, nasilenie i prawdopodobieństwo wystąpienia ostrych nawrotów choroby. W oparciu o dane kliniczne wykazano, że leczenie może być kontynuowane przez okres do 6 miesięcy. Potrzebne są prospektywne, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne w celu dalszej oceny profilaktyki napadów dny przez okres 6 miesięcy, po upływie 6 miesięcy, i po dłuższym odstępie czasu.

Mechanizm działania kolchicyny w leczeniu dny moczanowej nie jest w pełni zrozumiały. Przyjmuje się, że kolchicyna przeciwdziała reakcji zapalnej wywołanej przez kryształy moczanu, poprzez możliwość hamowania migracji granulocytów do strefy objętej procesem zapalnym. Inne właściwości kolchicyny, takie jak interakcja z mikrotubulami, mogą również przyczynić się do jej działania.

Działanie terapeutyczne leku występuje po około 12 godzinach po podaniu doustnym i jest ono maksymalne po 1 do 2 dni.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Kolchicyna jest szybko i prawie całkowicie wchłaniana po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w osoczu występuje zwykle po 30 do 120 minut. Okres półtrwania wynosi 3 do 10 godzin. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 30%. Kolchicyna jest częściowo metabolizowana w wątrobie, a następnie częściowo wydzielana do żółci. Gromadzi się w leukocytach. Kolchicyna jest głównie wydalana (80%) w postaci niezmienionej i w postaci metabolitów w kale. 10-20% jest wydalane w moczu.

Zaburzenia czynności nerek

U osób zdrowych kolchicyna jest w dużym stopniu wydalana w moczu. Wydalanie kolchicyny jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Całkowity klirens kolchicyny był zmniejszony o 75% u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializie.

Wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę kolchicyny był oceniany w badaniach u pacjentów z rodzinną gorączką śródziemnomorską (FMF), 5 kobiet i 4 mężczyzn, z ($n = 4$) i bez ($n = 5$) zaburzeń czynności nerek. Średni wiek pacjentów wynosił 30 lat (zakres 19-42 lat). Wszyscy pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (5 pacjentów) mieli potwierdzoną biopsją amyloidozę; 4 było rutynowo hemodializowanych, a u 1 osoczowy klirens kreatyniny (CL) wynosił 15 ml/min. Dlatego mogli zostać sklasyfikowani jako osoby z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Pacjenci otrzymywali 1 mg kolchicyny, z wyjątkiem 1 pacjenta z marskością, który otrzymywał 500 mikrogramów. Zaobserwowano 4-krotne zmniejszenie klirensu kolchicyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek ($0,168 \pm 0,063$ l/h/kg w porównaniu z $0,727 \pm 0,110$ l/h/kg). Okres półtrwania wynosił $18,8 \pm 1,2$ h u osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek i $4,4 \pm 1,0$ h u osób z prawidłową czynnością nerek. Objętość dystrybucji była podobna w obu grupach. Pacjent z marskością miał 10-krotnie mniejszy klirens kolchicyny w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek.

Dzieci i młodzież

Nie są dostępne dane farmakokinetyczne dotyczące dzieci.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Genotoksyczność

W jednym badaniu wykazano, że kolchicyna ma niewielki wpływ mutagenny.

Jednak dwa inne testy bakteryjne i testy na *Drosophila melanogaster* wykazały, że kolchicyna nie jest mutagenna.

Badania wykazały, że kolchicyna indukuje aberracje chromosomalne i mikrojąder, i powoduje pewne uszkodzenia DNA.

Teratogenność

Badania na zwierzętach wykazały, że kolchicyna jest teratogenna.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe nieprzezroczyste blistry PVC/Aluminium.

Blistry: 20 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22604

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.08.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.02.2016