

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Colchicine RPH, 500 mikrogramów, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 500 mikrogramów kolchicyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 56,4 mg laktozy na tabletkę

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe do prawie żółtych, obustronnie wypukłe tabletki niepowlekane o średnicy 5,5 mm z wytłoczonym napisem Evans 126 na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli:

Produkt leczniczy Colchicine RPH jest stosowany w leczeniu ostrych napadów dny moczanowej. Produkt ten jest ponadto stosowany w profilaktyce nawrotów dny moczanowej i w zapobieganiu ostrym napadom w początkowym okresie stosowania alopurynolu lub leków urykozurycznych.

Dzieci i młodzież:

Colchicine RPH jest wskazany do stosowania w rodzinnej gorączce śródziemnomorskiej w ramach profilaktyki napadów i zapobiegania amyloidozie u dzieci w wieku od 4 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Leczenie ostrego napadu dny moczanowej:

Leczenie należy rozpocząć od przyjęcia dawki 1 mg (2 tabletki po 500 mikrogramów), a po upływie godziny — przyjąć dawkę 500 mikrogramów. Następnie, po 12 godzinach, jeśli będzie to konieczne, należy kontynuować przyjmowanie kolchicyny (w dawce nie większej niż 500 mikrogramów 3 razy na dobę) aż do ustąpienia ostrego napadu. Nie należy przekraczać dawki całkowitej 6 mg.

Nie należy rozpoczynać kolejnego cyklu leczenia, jeśli od zakończenia poprzedniego nie minęły co najmniej trzy doby.

Profilaktyka napadów dny moczanowej w początkowym okresie stosowania allopurynolu lub leków urykozurycznych:

500 mikrogramów dwa razy na dobę.

Długość okresu stosowania omawianego produktu leczniczego należy ustalić po dokonaniu oceny takich czynników, jak częstość zaostrzeń, czas trwania dny moczanowej oraz obecność i wielkość guzków dnawych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosować z zachowaniem ostrożności.

Dzieci i młodzież

Rodzinna gorączka śródziemnomorska

Przepisywanie kolchicyny dzieciom i młodzieży powinno odbywać się pod nadzorem lekarza specjalisty posiadającego odpowiednią wiedzę i doświadczenie.

Dawkę początkową należy podawać doustnie, w zależności od wieku:

- 0,5 mg/dobę u dzieci w wieku poniżej 5 lat,
- 1 mg/dobę u dzieci w wieku od 5 do 10 lat,
- 1,5 mg/dobę u dzieci w wieku powyżej 10 lat.

Dawkę tę można podawać jako dawkę pojedynczą lub jeśli w przypadku dawek większych niż 1 mg/dobę, można ją podzielić i podać dwa razy na dobę.

Jeśli po dawkowaniu standardowym nie uzyska się odpowiedzi klinicznej, wówczas w celu uzyskania kontroli nad procesem chorobowym dawkowanie należy zwiększać etapami (np. każdorazowo o 0,25 mg), maksymalnie do dawki 2 mg/dobę. Za każdym razem, gdy zwiększana jest dawka dobową, stan pacjenta należy dokładnie kontrolować pod kątem działań niepożądanych.

U dzieci z nefropatią amyloidową może być konieczne stosowanie większych dawek dobowych, maksymalnie do 2 mg/dobę.

Stwierdzono, że niektóre leki stosowane jednocześnie z kolchicyną, głównie inhibitory cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) / glikoproteiny P (P-gp), zwiększają ryzyko działań toksycznych kolchicyny. U pacjentów, którzy byli leczeni umiarkowanym lub silnym inhibitorem CYP3A4 bądź inhibitorem P-gp, maksymalne zalecane dawki kolchicyny podawane doustną należy zmniejszyć.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek należy zmniejszyć dawkę lub wydłużyć odstęp między dawkami. Pacjentów z zaburzeniem czynności nerek należy dokładnie kontrolować pod kątem działań niepożądanych kolchicyny.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby należy zmniejszyć dawkę albo wydłużyć odstęp między dawkami. Pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby należy dokładnie kontrolować pod kątem działań niepożądanych kolchicyny.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na kolchicynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Kolchicyna jest przeciwwskazana u pacjentów z dyskracją krwi.

Kolchicyna jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Kolchicyna jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Kolchicyna jest przeciwwskazana u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby, którzy przyjmują leki zaliczane do inhibitorów glikoproteiny P (P-gp) lub do silnych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kolchicyna jest potencjalnie toksyczna, w związku z czym ważne jest, by nie przekraczać dawki ustalonej przez lekarza specjalistę posiadającego odpowiednią wiedzę i doświadczenie.

Pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek należy dokładnie kontrolować pod kątem działań niepożądanych kolchicyny.

Jednoczesne stosowanie z kolchicyną inhibitorów P-gp i (lub) silnych inhibitorów CYP3A4 powoduje zwiększenie ekspozycji na kolchicynę, co może prowadzić do wystąpienia działań toksycznych kolchicyny, ze zgonem łącznie. Jeśli pacjent z prawidłową czynnością nerek i wątroby wymaga leczenia inhibitorem P-gp lub silnym inhibitorem CYP3A4, zaleca się zmniejszenie dawki kolchicyny lub czasowe jej odstawienie (patrz punkt 4.5).

Zatrucie kolchicyną podawaną doustnie w początkowym okresie imituje zapalenia błony śluzowej żołądka i jelit, a następnie przechodzi w fazę niewydolności wielonarządowej (patrz punkt 4.9).

Należy zachować szczególną ostrożność, stosując kolchicynę u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów osłabionych oraz pacjentów z chorobami serca, wątroby, nerek lub układu pokarmowego.

Przedawkowanie podawanej doustnie kolchicyny oraz stosowanie jej w dużych dawkach prowadzi do zahamowania czynności szpiku kostnego z agranulocytozą.

U pacjentów przyjmujących produkt długotrwale należy okresowo wykonywać morfologię krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku, nawet z prawidłową czynnością nerek i wątroby, mogą być bardziej podatni na wystąpienie objawów skumulowanego działania toksycznego kolchicyny. Ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku z większym prawdopodobieństwem mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek związane z wiekiem, ryzyko miopatii i innych działań toksycznych kolchicyny jest u nich większe. Pacjenci w podeszłym wieku, szczególnie w wieku powyżej 65 lat, z dną moczanową wymagają uważnego kontrolowania.

Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Kolchicyna w sposób odwracalny zmniejsza wchłanianie witaminy B12 wskutek — jak się wydaje — zaburzenia czynności błony śluzowej jelita krętego. Kolchicyna może zaburzać wchłanianie tłuszczów, sodu, potasu, azotu, ksylozy i innych cukrów wchłanianych drogą transportu aktywnego. Może to prowadzić do zmniejszenia stężenia cholesterolu i karotenu w surowicy.

Kolchicyna może zwiększać wrażliwość organizmu na substancje wpływające hamująco na OUN oraz zwiększać reakcję na sympatykomimetyki.

Kolchicyna może powodować fałszywie dodatnie wyniki podczas badania moczu na obecność krwinek czerwonych lub hemoglobiny.

Kolchicyna może wchodzić w interakcje z cyklosporyną, prowadząc do zwiększenia ryzyka nefrotoksyczności i zwiększenia stężenia cyklosporyny w osoczu.

Kolchicyna może zaburzać oznaczanie 17-hydroksykortykosteroidów metodą Reddy'ego, Jenkinsa i Thorna.

Jednoczesne stosowanie z klarytromycyną może prowadzić do wystąpienia działań toksycznych kolchicyny. Kolchicyna jest substratem zarówno CYP3A, jak i glikoproteiny P (P-gp) pełniącej rolę transportera odkomórkowego. Klarytromycyna i inne makrolidy hamują CYP3A i P-gp. W przypadku jednoczesnego podania klarytromycyny i kolchicyny wywierane przez klarytromycynę działanie hamujące P-gp i (lub) CYP3A może skutkować zwiększeniem ekspozycji na kolchicynę. Pacjentów należy kontrolować pod kątem objawów klinicznych działania toksycznego kolchicyny.

Jednoczesne stosowanie z erytromycyną również może prowadzić do wystąpienia działań toksycznych kolchicyny.

Kolchicyna jest substratem zarówno CYP3A4, jak i białka transportowego P-gp. W obecności inhibitorów CYP3A4 lub P-gp dochodzi do zwiększenia stężenia kolchicyny w krwi. Opisywano przypadki wystąpienia działań toksycznych ze zgonem włącznie podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami CYP3A4 lub P-gp, takimi jak makrolidy (klarytromycyna i erytromycyna), cyklosporyna, ketokonazol, itraconazol, worykonazol, inhibitory proteazy HIV, antagoniści wapnia (werapamil i diltiazem) (patrz punkt 4.4).

Kolchicyna jest przeciwwskazana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, którzy przyjmują leki zaliczane do inhibitorów P-gp (np. cyklosporynę, werapamil lub chinidynę) lub do silnych inhibitorów CYP3A4 (np. rytonawir, atazanawir, indynawir, klarytromycynę, telitromycynę, itraconazol lub ketokonazol) (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i wątroby, u których konieczne jest leczenie inhibitorem P-gp lub silnym inhibitorem CYP3A4, zaleca się zmniejszenie dawki kolchicyny lub jej czasowe odstawienie (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwbakteryjne:

Zwiększone ryzyko wystąpienia działań toksycznych kolchicyny w przypadku podawania z klarytromycyną lub erytromycyną, szczególnie u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności nerek. Rzadko donoszono o przypadkach śmiertelnych (patrz punkt 4.3). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, którzy przyjmują kolchicynę, nie należy stosować makrolidów, gdyż są one inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.3).

Inhibitory glikoproteiny P lub silne inhibitory CYP3A4:

Kolchicyna jest przeciwwskazana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, którzy przyjmują leki zaliczane do inhibitorów glikoproteiny P (np. cyklosporynę, werapamil lub chinidynę) lub do silnych inhibitorów CYP3A4 (np. rytonawir, atazanawir, indynawir, klarytromycynę, telitromycynę, itraconazol lub ketokonazol).

W przypadku przyjmowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (amprenawiru, aprepitantu, diltiazemu, erytromycyny, flukonazolu, fosamprenawiru, soku grejpfrutowego, werapamilu) kolchicynę należy przyjmować w dawkach zazwyczaj stosowanych w leczeniu zaostrzeń dny moczanowej, z tym że leczenia nie należy powtarzać wcześniej niż po upływie co najmniej trzech dób. Stwierdzano większe stężenia kolchicyny, w związku z czym zaleca się zmniejszenie dawki.

Stwierdzono, że CYP3A4 uczestniczy głównie w metabolizmie kolchicyny. W przypadku podawania kolchicyny jednocześnie z lekami hamującymi P-gp, z których większość hamuje też CYP3A4, bardzo prawdopodobne jest zwiększenie stężenia kolchicyny. Opisywano przypadki interakcji zakończone zgonem.

Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP3A4:

W przypadku jednoczesnego stosowania z kolchicyną silnych inhibitorów CYP3A4 (atazanawiru, klarytromycyny, indynawiru, itraconazolu, ketokonazolu, nefazodonu, nelfinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, telitromycyny) konieczne jest zmniejszenie dawki kolchicyny, gdyż osiągnięte przez nią stężenie w osoczu jest w tym przypadku znacznie podwyższone.

Umiarkowane inhibitory CYP3A4:

W przypadku przyjmowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (amprenawiru, aprepitantu, diltiazemu, erytromycyny, fosamprenawiru, soku grejpfrutowego, werapamilu) kolchicynę należy przyjmować w dawkach zazwyczaj stosowanych w leczeniu zaostrzeń dny moczanowej, z tym że leczenia nie należy powtarzać wcześniej niż po upływie co najmniej trzech dób. Stwierdzano większe stężenia kolchicyny, w związku z czym zaleca się zmniejszenie dawki.

Dawka pojedyncza kolchicyny wynosząca 0,6 mg stosowana samodzielnie lub w skojarzeniu z:	Liczba pacjentów	Procentowa zmiana wartości parametrów farmakokinetycznych kolchicyny		Wytyczne dotyczące zmniejszenia dawki:
		C _{max}	AUC _{0→t}	
Silnymi inhibitorami CYP3A4 <ul style="list-style-type: none">• Klarytromycyną w dawce 250 mg dwa razy na dobę przez 7 dni• Ketokonazolem w dawce 200 mg dwa razy na dobę przez 5 dni• Rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę przez 5 dni	N = 23	297	339	4-krotne zmniejszenie dawki. Leczenie ostrego napadu dny moczanowej powtórzyć nie wcześniej niż po upływie 3 dób od zakończenia poprzedniego.
	N = 24	190	287	
	N = 18	267	345	
Umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 <ul style="list-style-type: none">• Werapamilem ER w dawce 240 mg raz na dobę przez 5 dni• Diltiazemem ER w dawce 240 mg raz na dobę przez 7 dni• Sokiem grejpfrutowym w ilości 240 ml dwa razy na dobę przez 4 dni	N = 24	130	188	2-krotne zmniejszenie dawki. Leczenie ostrego napadu dny moczanowej powtórzyć nie wcześniej niż po upływie 3 dób od zakończenia poprzedniego.
	N = 20	129	177	
	N = 21	93	95	
Silnymi inhibitorami P-gp <ul style="list-style-type: none">• Cyklosporyną w dawce 100 mg jednorazowo	N = 23	324	317	4-krotne zmniejszenie dawki. Leczenie ostrego napadu dny moczanowej powtórzyć nie wcześniej niż po upływie 3 dób od zakończenia poprzedniego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały, że podawanie kolchicyny może mieć negatywny wpływ na spermatogenezy (patrz punkt 5.3). Rzadko występujące przypadki odwracalnego oligospermia i azospermia u samców są znane w literaturze.

Jeśli kolchicyna jest stosowana w leczeniu FMF

Ponieważ progresja FMF bez leczenia może również prowadzić do niepłodności, należy rozważyć stosowanie kolchicyny w odniesieniu do potencjalnych zagrożeń i leczenie można rozważyć, jeśli istnieje potrzeba kliniczna.

Jeśli kolchicyna jest stosowana w leczeniu ostrej dny moczanowej lub w profilaktyce dny moczanowej podczas rozpoczynania leczenia lekami urykozurycznymi

Pacjenci płci męskiej nie powinni mieć dzieci w trakcie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po zaprzestaniu stosowania kolchicyny. Jeśli ciąża nadal występuje w tym okresie, poradnictwo genetyczne jest wymagane.

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5,3).

Jeśli kolchicyna jest stosowana w leczeniu FMF

Umiarkowana ilość danych o kobietach w ciąży z FMF nie wykazuje wad rozwojowych ani toksyczności płodu lub noworodka z powodu stosowania kolchicyny. Ponieważ progresja FMF bez leczenia może mieć również negatywny wpływ na ciążę, stosowanie kolchicyny w czasie ciąży powinno być wazone z potencjalnym ryzykiem i może być brane pod uwagę, jeśli istnieje potrzeba kliniczna.

Jeśli kolchicyna jest stosowana w leczeniu ostrej dny moczanowej lub w profilaktyce dny moczanowej podczas rozpoczynania leczenia lekami urykozurycznymi

Istnieje ograniczona ilość danych dotyczących stosowania kolchicyny u kobiet w ciąży z dną moczanową. Jako środek ostrożności należy unikać stosowania kolchicyny w tej grupie pacjentów oraz w przypadku kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji. Kobiety muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas i przez co najmniej 3 miesiące po zaprzestaniu stosowania kolchicyny. Jeśli jednak ciąża występuje w tym okresie, wymagane jest poradnictwo genetyczne.

Karmienie piersią

Kolchicyna lub metabolity są wykrywane u noworodków lub niemowląt karmionych piersią, leczonych kobiet. Brak wystarczających informacji dotyczących wpływu kolchicyny na noworodki lub niemowlęta. Kolchicyny nie należy stosować u kobiet karmiących piersią z dną. U kobiet karmiących piersią z FMF należy podjąć decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią lub powstrzymaniu się od karmienia piersią, lub zaprzestaniu leczenia kolchicyną po rozważeniu korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kolchicyna nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących kolchicynę były: nudności, wymioty, biegunka, skurcze żołądka i ból brzucha. Rzadko występujące działania niepożądane to: nadpłytkowość, krwawienie z nosa, niewydolność wielonarządowa i zaburzenia dotyczące szpiku kostnego (niedokrwistość hemolityczna lub aplastyczna, pancytopenia, neutropenia, małopłytkowość), pokrzywka, wysypka plamisto-grudkowa, plamica, rumień, obrzęk, azoospermia i oligospermia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niezbyt często rzadko rzadko rzadko	leukopenia nadpłytkowość krwawienie z nosa zaburzenia dotyczące szpiku kostnego (niedokrwistość hemolityczna lub aplastyczna, pancytopenia, neutropenia, małopłytkowość)
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo rzadko	neuropatia czuciowo-ruchowa

Zaburzenia żołądka i jelit	często	nudności, wymioty, biegunka, skurcze żołądka, ból brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	częstość nieznana	zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, hepatotoksyczność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często rzadko	łysienie pokrzywka, wysypka plamisto-grudkowa, plamica, rumień, obrzęk
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	niezbyt często	miopatia, miotonia, osłabienie siły mięśniowej, bóle mięśniowe, rabdomioliza
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	rzadko	azoospermia, oligospermia

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 Departament 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, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Kolchicyna ma wąski indeks terapeutyczny, a w przypadku przedawkowania jest skrajnie toksyczna. Szczególnie narażeni na ryzyko wystąpienia działań toksycznych są pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, przewodu pokarmowego lub serca oraz pacjenci w bardzo podeszłym wieku.

Przedawkowanie kolchicyny jest złożonym problemem medycznym, w związku z czym należy w przypadku jego wystąpienia niezwłocznie uzyskać specjalistyczną poradę. Pierwsze objawy działania toksycznego pojawiają się zwykle po okresie utajenia trwającym do 6 godzin, przy czym niektóre objawy mogą pojawić się dopiero po tygodniu, a nawet później.

Każdego pacjenta po przedawkowaniu kolchicyny, nawet przy braku wczesnych objawów działania toksycznego, należy skierować w trybie pilnym do lekarza w celu przeprowadzenia oceny stanu zdrowia.

Objawy

Objawy ostrego przedawkowania mogą pojawiać się z opóźnieniem (wynoszącym średnio 3 godziny) i są to: nudności, wymioty, ból brzucha, krwotoczne zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, hipowolemia, zaburzenia elektrolitowe, leukocytoza, spadek ciśnienia tętniczego w ciężkich przypadkach. Po upływie 24 do 72 godzin od podania produktu rozwija się druga faza z zagrażającymi życiu powikłaniami: niewydolnością wielonarządową, ostrą niewydolnością nerek, dezorientacją, śpiączką, narastającą neuropatią obwodową ruchową i czuciową, depresją mięśnia sercowego, pancytopenią, zaburzeniami rytmu serca, niewydolnością oddechową, koagulopatią ze zużycia czynników krzepliwości. Do zgonu dochodzi zwykle wskutek depresji oddechowej i zapaści krążeniowej. Jeśli pacjent przeżyje, w okresie zdrowienia, mniej więcej po upływie tygodnia od rozpoczęcia przyjmowania produktu, może pojawić się leukocytoza z odbicia i odwracalne łysienie.

Leczenie

Nie jest znana żadna odtrutka.

Eliminacja toksyn przez płukanie żołądka wykonane w ciągu godziny od ostrego zatrucia.

Jeśli od przyjęcia kolchicyny nie upłynęła więcej niż godzina, należy rozważyć podanie węgla aktywnego u dorosłych, którzy przyjęli dawkę większą niż 0,1 mg/kg masy oraz u dzieci bez względu na przyjętą dawkę. Hemodializa jest nieskuteczna (z powodu wysokiej pozornej objętości dystrybucji).

Ścisłe monitorowanie stanu klinicznego i parametrów biologicznych w warunkach szpitalnych.

Leczenie objawowe i wspomagające czynności życiowe: kontrola czynności oddechowej, podtrzymywanie na odpowiednim poziomie ciśnienia tętniczego i krążenia, wyrównanie zaburzeń wodno-elektrolitowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw dnie moczanowej, leki niewpływające na metabolizm kwasu moczowego; kod ATC: M04AC01

Mechanizm działania

Dokładny mechanizm działania kolchicyny w dnie moczanowej nie został do końca poznany. Bierze udział w hamowaniu migracji leukocytów, w zmniejszaniu wytwarzania kwasu mlekowego przez leukocyty, wskutek czego zmniejsza się odkładanie kwasu moczowego. Wpływa także na wytwarzanie kinin i osłabianie fagocytozy przy ustępowaniu odpowiedzi zapalnej. Mechanizm korzystnego działania kolchicyny u pacjentów z rodzinną gorączką śródziemnomorską nie został do końca wyjaśniony, choć ze zgromadzonych dotychczas danych badawczych wynika, że kolchicyna może zaburzać tworzenie kompleksu białek tworzących inflamasom w neutrofilach i monocytach, który pośredniczy w aktywowaniu interleukiny-1 β .

Skutki działania farmakodynamicznego

Kolchicyna wydaje się wywierać swoje działanie poprzez osłabianie reakcji zapalnej na złogi kryształów oraz osłabianie fagocytozy.

Kolchicyna zmniejsza wytwarzanie kwasu mlekowego przez leukocyty bezpośrednio oraz wskutek osłabiania fagocytozy, przerywając tym samym cykl odkładania się kryształów moczanowych i reakcji zapalnej podtrzymującej ostry napad choroby.

W warunkach *in vitro* kolchicyna hamuje też utlenianie glukozy w leukocytach fagocytujących i niefagocytujących.

Kolchicyna nie ma działania przeciwbólowego, choć łagodzi ból towarzyszący ostrym napadom choroby. Nie wykazuje też działania urykozurycznego, w związku z czym nie zapobiega progresji dny moczanowej do przewlekłego dnawego zapalenia stawów. Działa natomiast profilaktycznie, supresyjnie, co pomaga zmniejszyć częstość występowania ostrych napadów choroby i łagodzić sporadycznie występujące u pacjenta resztkowe dolegliwości bólowe i łagodny dyskomfort.

Kolchicyna może powodować przemijającą leukopenię, po której następuje leukocytoza.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych farmakokinetycznych u dzieci.

Wchłanianie

Szybko wchłania się po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po 2 godzinach.

Dystrybucja

Kolchicyna nie wydaje się podlegać swoistej dystrybucji do konkretnych tkanek z wyłączeniem wątroby, leukocytów, śledziony i nerek; podlega krążeniu jelitowo-wątrobowemu.

Metabolizm

Ulega deacetylacji w wątrobie.

Kolchicyna jest demetylowana do dwóch głównych metabolitów 2-O-demetylokolchicyny (2-DMC) i 3-O-demetylokolchicyny (3-DMC) oraz jednego pomniejszego — 10-O-demetylokolchicyny (zwanej też kolchiceiną).

W badaniach *in vitro* z użyciem ludzkich mikrosomów wątrobowych wykazano, że w metabolizmie kolchicyny do 2-DMC i 3-DMC uczestniczy CYP3A4. Stężenia tych metabolitów w osoczu są znikome (stanowią mniej niż 5% stężenia związku macierzystego).

Oznaczanie ilościowe metabolitów kolchicyny (2-demetylokolchicyny, 3-demetylokolchicyny i 10-demetylokolchicyny) po jej podaniu wykazało, że szlak ten w bardzo małym stopniu przyczynia się do degradacji i usuwania kolchicyny z organizmu. Stężenia metabolitów kolchicyny w osoczu wskazują na znaczenie profilu wydalania kolchicyny z organizmu.

W kilku poprzednio przeprowadzonych badaniach farmakokinetycznych z użyciem różnych schematów dawkowania kolchicyny, zarówno po podaniu pojedynczym, jak i wielokrotnym, oznaczano stężenia kolchicyny i jej metabolitów w osoczu w celu oceny dominujących szlaków wychwytu i metabolizmu tej substancji czynnej.

Eliminacja

Kolchicyna jest wydalana głównie z kałem, a pozostałe 10–20% — z moczem. Procentowy udział nerkowej drogi eliminacji wzrasta u pacjentów z chorobami wątroby.

Okres półtrwania w osoczu wynosi około godziny, natomiast w leukocytach — 60 godzin, i wydłuża się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a skraca u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby są ważnym czynnikiem, jaki należy brać pod uwagę podczas stosowania kolchicyny u pacjentów w podeszłym wieku, gdyż jej zmniejszony klirens może prowadzić do kumulowania się, zwiększając ryzyko zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego lub nasilając działania niepożądane.

Eliminacja kolchicyny odbywa się głównie szlakiem wątrobowym poprzez wydzielanie do żółci i metabolizm z udziałem CYP3A4 katalizującym przemianę kolchicyny w 2-DMC i 3-DMC, podczas gdy około 10% do 20% leku wydalane jest w postaci niezmienionej z moczem.

Interakcje farmakokinetyczne

Kolchicyna i leki o działaniu nefrotoksycznym: zwiększone ryzyko działań niepożądanych.

Kolchicyna i makrolidy: ryzyko zagrażającej życiu pancytopenii.

Kolchicyna i cyklosporyny: nasilanie nerwowo-mięśniowych działań niepożądanych.

Kolchicyna i leki hipolipemizujące (statyny i fibraty): powodują miopatię.

Interakcje z pokarmem

Dane z badań dotyczące potencjalnych interakcji między sokiem grejpfrutowym, a doustnym inhibitorem polimeryzacji mikrotubul kolchicyną, która jest też substratem P-gp i CYP3A4, wskazują, że sok grejpfrutowy może zwiększać biodostępność kolchicyny po podaniu doustnym.

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych farmakokinetycznych u dzieci.

Wpływ wieku, rasy i płci

Nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych różnic w zakresie parametrów farmakokinetycznych kolchicyny (tzn. C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ i $C_{L/F}$) między zdrowymi osobami w podeszłym wieku i zdrowymi osobami w młodszym wieku, uwzględniając tu również osoby z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

Nie stwierdzono żadnych statystycznie znamiennych różnic w zakresie parametrów farmakokinetycznych w zależności od rasy i płci.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczny wpływ na reprodukcję

U zwierząt kolchicina w dawkach klinicznie istotnych wykazuje działanie teratogenne. Nie można wykluczyć ryzyka działania teratogennego u ludzi.

W badaniach na królikach kolchicina w dawkach klinicznie istotnych hamowała spermatogenezę i powodowała zanik jąder.

Kiedy ciężarnym samicom szczura wstrzykiwano kolchicynę w dawce 0,4 mg/kg w 18., 19. i 20. dniu ciąży, u urodzonego potomstwa stwierdzano zmniejszenie wielkości mózgowia, zmniejszenie liczby komórek w korze nowej, a także zmniejszenie szerokości ciała modelowego. Wymienione zmiany anatomiczne korelowały ze zmianami w zachowaniu.

Genotoksyczność

W teście odwróconej mutacji w komórkach bakteryjnych nie stwierdzono działania mutagennego kolchicyny.

Dodatkowo wyniki uzyskano natomiast w teście aberracji chromosomowych w hodowli komórek jajnika chomika chińskiego, a także w teście z użyciem komórek chłoniaka mysiego oraz w teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy. Wyniki te mają związek z wpływem kolchicyny na wrzeciono mitotyczne.

Rakotwórczość

Nie badano rakotwórczości kolchicyny. Ze względu na posiadaną przez kolchicynę zdolność do powodowania aneuploidii w komórkach potomnych (czyli powstawania komórek o różnej liczbie chromosomów) może ona teoretycznie zwiększać ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka polipropylenowa (PP) w kolorze białym z zamknięciem z HDPE zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci i dającym możliwość zidentyfikowania próby naruszenia jego integralności w tekturowym pudełku.

Opakowania po 20, 28, 30, 50, 60, 100 i 120 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

RPH Pharmaceuticals AB
Box 603
101 32 Stockholm
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO