

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Colchicum Dispert, 0,5 mg, tabletki drażowane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki drażowana zawiera 12,71 mg do 15,86 mg suchego wyciągu z nasion zimowitu jesiennego (*Colchicum autumnale* L.), odpowiadającego 0,5 mg alkaloidów, w przeliczeniu na kolchicynę; rozpuszczalnik ekstrakcyjny: chlorek metylenu,

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna, sacharoza.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka drażowana.
Ciemnoczerwone, okrągłe tabletki drażowane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie ostrych napadów dny moczanowej.
- Profilaktyka ostrych napadów dny moczanowej podczas rozpoczynania leczenia produktami leczniczymi o działaniu urykozurycznym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie:

Dorośli

Leczenie ostrych napadów dny moczanowej:

W ostrych napadach dny moczanowej u dorosłych stosuje się początkowo 2 tabletki drażowane (1,0 mg kolchicyny), a następnie 1-2 tabletki (0,5-1,0 mg kolchicyny) po upływie 1 godziny. Maksymalna dawka dobową to 3-4 tabletki (1,5-2,0 mg kolchicyny).

Jeśli jest to konieczne, leczenie można kontynuować przez kolejne dni aż do ustąpienia bólu przyjmując 1-2 tabletki (0,5-1,0 mg kolchicyny) w ciągu doby.

Profilaktyka ostrych napadów dny moczanowej podczas rozpoczynania leczenia produktami leczniczymi o działaniu urykozurycznym:

1 tabletki (0,5 mg kolchicyny) raz lub dwa razy na dobę (1,0 mg kolchicyny). Czas trwania leczenia powinien zostać określony na podstawie częstości występowania napadów, czasu trwania choroby oraz w zależności od obecności i wielkości guzków moczanowych.

Szczególne grupy pacjentów

Jednoczesne stosowanie kolchicyny z kilkoma produktami leczniczymi, głównie inhibitorami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4)/glikoproteiny P zwiększa ryzyko toksyczności kolchicyny.

W przypadku jeśli pacjentowi zalecono jednoczesne stosowanie umiarkowanego lub silnego inhibitora CYP3A4 lub inhibitora glikoproteiny P, maksymalne zalecane dawkowanie kolchicyny podanej

doustnie powinno zostać zmniejszone, a pacjenta należy uważnie monitorować ze względu na działania niepożądane związane ze stosowaniem kolchicyny.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, początkowa dawka powinna zostać zmniejszona o 50% (np. $\leq 1\text{mg/dzień}$). Takich pacjentów należy uważnie monitorować ze względu na działania niepożądane związane ze stosowaniem kolchicyny.

Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek patrz punkt 4.3.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, początkowa dawka powinna zostać zmniejszona o 50% (np. $\leq 1\text{mg/dzień}$). Takich pacjentów należy uważnie monitorować ze względu na działania niepożądane związane ze stosowaniem kolchicyny.

Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby patrz punkt 4.3.

Dzieci i młodzież

Colchicum Dispert nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę drażowaną należy połknąć w całości popijając odpowiednią ilością wody. Tabletki nie należy łamać ani dzielić.

4.3 Przeciwwskazania

Lek Colchicum Dispert jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby, którzy przyjmują silne inhibitory glikoproteiny P lub CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

U pacjentów poddawanych hemodializie leczenie kolchicyną jest przeciwwskazane, ponieważ kolchicyna nie może być usunięta przez dializę lub transfuzję wymienną.

Colchicum Dispert jest przeciwwskazany w okresie ciąży i karmienia piersią.

Colchicum Dispert jest przeciwwskazany u pacjentów z nieprawidłowym składem krwi.

Jednoczesne stosowanie kolchicyny z erytromycyną lub klarytromycyną jest przeciwwskazane.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie ostrych napadów dny moczanowej u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek:

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny - CrCL 50-80 ml/min) do umiarkowanego (CrCL 30-50 ml/min) zaburzeniem czynności nerek, jednak tacy pacjenci powinni być ściśle monitorowani ze względu na działania niepożądane związane ze stosowaniem kolchicyny. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CrCL < 30 ml/min) leczenie należy rozpocząć od 1 tabletki drażowanej (0,5 mg kolchicyny) na dobę. Jakikolwiek zwiększenie dawkowania powinno być połączone z odpowiednim monitorowaniem pacjenta ze względu na działania niepożądane związane ze stosowaniem kolchicyny. W przypadku pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, u których nie ma konieczności dostosowania dawki do leczenia napadów dny moczanowej, leczenie nie powinno być powtarzane częściej niż raz na 2 tygodnie. U pacjentów z napadami dny moczanowej, u których konieczne jest powtarzanie leczenia, powinno się rozważyć zastosowanie terapii alternatywnej.

U pacjentów dializowanych leczenie kolchicyną jest przeciwwskazane.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek mogą wystąpić zaburzenia szpiku kostnego, agranulocytoza, neuromiopia, miopia lub rabdomioliza.

Leczenie ostrych napadów dny moczanowej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, jednak tacy pacjenci powinni być ściśle monitorowani ze względu na działania niepożądane związane ze stosowaniem kolchicyny. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Leczenie pacjentów w podeszłym wieku:

Należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki u pacjentów w podeszłym wieku, mając na względzie częstsze występowanie zaburzeń czynności nerek oraz zaburzeń czynności wątroby. Dawka powinna zostać dobrana na podstawie czynności nerek i wątroby pacjenta. W przypadku jednoczesnego stosowania z innymi lekami, które może zwiększyć ryzyko skumulowania toksyczności, należy dostosować dawkę na podstawie tabeli zamieszczonej w punkcie 4.5.

Leczenie pacjentów z zaburzeniami przewodu pokarmowego:

Pacjenci z zaburzeniami przewodu pokarmowego mogą odczuwać zaostrzenie objawów w następstwie antymiotycznego działania produktu prowadzącego do biegunki, nudności, wymiotów i bólów brzucha.

Produkt leczniczy zawiera barwnik Opalux AS 250000, który może powodować reakcje alergiczne, również astmę, dlatego też nie powinien być stosowany u pacjentów nadwrażliwych na ten związek.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z: nietolerancją galaktozy, nietolerancją fruktozy, niedoborem laktazy typu Lapp, niedoborem sacharazo-izomaltazy, lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny przyjmować tego produktu leczniczego.

Występowanie reakcji alergicznych stwierdzono częściej u pacjentów, u których zaobserwowano nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Colchicum Dispert jest substratem transportera glikoproteiny P (P-gp). Spośród badanych enzymów cytochromu P450, CYP3A4 był głównie zaangażowany w metabolizm kolchicyny. W przypadku stosowania Colchicum Dispert z innymi inhibitorami glikoproteiny P, z których większość jest również inhibitorami CYP3A4, prawdopodobne jest zwiększenie stężenia kolchicyny. Zgłaszano śmiertelne przypadki interakcji leku. Lekarz powinien upewnić się, że pacjent jest odpowiednim kandydatem do leczenia produktem Colchicum Dispert oraz zachować czujność w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych toksyczności związanych ze zwiększoną ekspozycją kolchicyny w wyniku interakcji z innymi lekami. Należy niezwłocznie ocenić objawy podmiotowe i przedmiotowe toksyczności Colchicum Dispert i, jeśli występuje podejrzenie toksyczności, należy natychmiast zaprzestać stosowania Colchicum Dispert.

Kolchicyna może zmniejszać wchłanianie witaminy B₁₂.

Jednoczesne stosowanie kolchicyny z cyklosporyną, inhibitorami reduktazy HMG-CoA (statyny), fibratami, ketokonazolami, wieloma lekami przeciwko wirusowi HIV, antybiotykami makrolidowymi, cymetydyną, werapamilom, diltiazemem, ranolazyną, digoksyną, znacznym spożyciem soku grejpfrutowego (1000 ml/dobę) i innymi silnymi inhibitorami glikoproteiny P lub CYP3A4, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może wywoływać zaburzenia szpiku kostnego, agranulocytozę, neuromięsię, miopatię lub rhabdomyolizę i inne działania niepożądane oraz może prowadzić do potencjalnie zagrażającego życiu zwiększenia stężenia kolchicyny w surowicy.

Kolchicyna jest substratem zarówno dla CYP3A4, jak i glikoproteiny P. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie powinni stosować kolchicyny jednocześnie z innymi silnymi inhibitorami glikoproteiny P lub CYP3A4. Zagrożenie życia i śmiertelne interakcje odnotowano u pacjentów leczonych kolchicyną jednocześnie z silnymi inhibitorami glikoproteiny P i CYP3A4.

U pacjentów z prawidłową funkcją wątroby i nerek w trakcie leczenia z silnymi inhibitorami glikoproteiny P lub CYP3A4 dawka kolchicyny powinna być zmniejszona lub leczenie powinno być przerwane. Stosowanie Colchicum Dispert w połączeniu z silnymi inhibitorami glikoproteiny P lub CYP3A4 u pacjentów z nieprawidłową funkcją nerek lub wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny, simwastatyny, prawastatyny, fluwastatyny, gemfibrozilu lub fibratów (wykazują działanie miotoksyczne) lub cyklosporyny z produktem leczniczym Colchicum Dispert (kolchicyna) może nasilać rozwój miopatii. Objawy przeważnie ustępują w okresie od 1 tygodnia do kilku miesięcy po zakończeniu terapii kolchicyną.

Jednoczesne stosowanie kolchicyny z erytromycyną lub klarytromycyną jest przeciwwskazane.

Wzrost stężenia kolchicyny w surowicy obserwowano już przy przyjęciu pojedynczej dawki ketokonazolu, rytonawiru, werapamilu, diltiazemu.

Parametry farmakokinetyczne pojedynczej dawki kolchicyny podanej jednocześnie z inhibitorami CYP3S lub glikoproteiny P.

Jednocześnie podany lek	Dawka jednocześnie podanego leku	Kolchicyna w monoterapii	Kolchicyna w połączeniu z jednocześnie podanym lekiem	Stosunek (%)	Dostosowanie dawki podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4 lub glikoproteiny-P
<u>Cyklosporyna</u> Silny inhibitor glikoproteiny-P $C^{\max}$ ng/ml AUC_{0-t} ng/h/ml	100 mg jednorazowo	2,72 12,55	8,82 39,83	324 317	Leczenie ostrych ataków dny moczanowej: 1 tabletka podana jednorazowo. Dawkę można powtórzyć nie wcześniej niż po upływie 3 dni.
<u>Klarytromycyna</u> Silny inhibitor CYP3A4 $C^{\max}$ ng/ml AUC_{0-t} ng/h/ml	250 mg x 2 przez 7 dni	2,84 12,37	8,44 41,95	297 339	Leczenie ostrych ataków dny moczanowej: 1 tabletka podana jednorazowo. Dawkę można powtórzyć nie wcześniej niż po upływie 3 dni.
<u>Ketokonazol</u> Silny inhibitor CYP3A4 $C^{\max}$ ng/ml AUC_{0-t} ng/h/ml	200 mg x 2 przez 5 dni	2,78 11,99	5,27 34,38	190 287	Leczenie ostrych ataków dny moczanowej: 1 tabletka podana jednorazowo. Dawkę można powtórzyć nie wcześniej niż po upływie 3 dni.
<u>Rytonawir</u> Silny inhibitor CYP3A4 $C^{\max}$ ng/ml AUC_{0-t} ng/h/ml	100 mg x 2 przez 5 dni	1,87 8,41	4,99 29,05	267 345	Leczenie ostrych ataków dny moczanowej: 1 tabletka podana jednorazowo. Dawkę można powtórzyć nie wcześniej niż po upływie 3 dni.
<u>Werapamil</u> Umiarkowany inhibitor CYP3A4 $C^{\max}$ ng/ml AUC_{0-t} ng/h/ml	240 mg przez 5 dni	2,97 13,09	3,85 24,64	130 199	Leczenie ostrych ataków dny moczanowej: 2 tabletki podane jednorazowo. Dawkę można powtórzyć nie wcześniej niż po upływie 3 dni.

					Stosowanie profilaktyczne przeciw atakom dny: 1 tabletka (0,5 mg kolchicyny) na dobę.
<u>Diltiazem</u> Umiarkowany inhibitor CYP3A4 C^{max} ng/ml AUC_{0-t} ng/h/ml	240 mg przez 7 dni	2,17 10,04	2,8 12,73	129 177	Leczenie ostrych ataków dny moczanowej: 2 tabletki podane jednorazowo. Dawkę można powtórzyć nie wcześniej niż po upływie 3 dni. Stosowanie profilaktyczne przeciw atakom dny: 1 tabletka (0,5 mg kolchicyny) na dobę.
<u>Azytromycyna</u> Słaby inhibitor CYP3A4 C^{max} ng/ml AUC_{0-t} ng/h/ml		2,72 11,98	3,05 17,16	111 143	Leczenie ostrych ataków dny moczanowej: zmniejszenie dawki nie jest wymagane. Stosowanie profilaktyczne przeciw atakom dny: zmniejszenie dawki nie jest wymagane.

Terkeltaub, 2011; Novel evidence-based Colchicine dose reduction in the presence of CYP3A4/P-gp inhibitors

U pacjentów u których przeciwwskazane jest stosowanie leków z grupy NLPZ, tj. u pacjentów z wrzodami żołądka, krwawieniem z przewodu pokarmowego, niestrawnością lub pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe preferowane jest stosowanie kolchicyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Colchicum Dispert u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3) są niewystarczające. W związku z tym, że kolchicyna przenika przez łożysko, i jak powszechnie wiadomo, jest klasycznym środkiem mutagennym, należy wziąć pod uwagę potencjalne ryzyko dla płodu.

Stosowanie Colchicum Dispert w czasie ciąży może być dozwolone ale tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Dostępne są dane dotyczące przenikania kolchicyny do mleka zwierzęcego i ludzkiego. Dane fizykochemiczne i dostępne dane farmakodynamiczno-toksykologiczne wskazują na przenikanie substancji czynnej do mleka ludzkiego, dlatego nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Nie należy stosować produktu leczniczego Colchicum Dispert w okresie karmienia piersią.

Płodność

Dostępne dane z badań nieklinicznych wskazują, że kolchicyna powoduje zaburzenia w wytwarzaniu mikrotubul podczas mejozy i mitozy. W badaniach dotyczących funkcji układu rozrodczego zaobserwowano u samców nieprawidłową morfologię nasienia oraz obniżoną liczbę plemników w ejakulacie. Ponadto u samic poddanych działaniu kolchicyny stwierdzono negatywny wpływ na penetrację plemników oraz zaburzenia drugiego podziału mejotycznego i cytokinezy (podziału cytoplazmy). Według opisów przypadków oraz danych z badań epidemiologicznych kolchicyna

rzadko powodowała bezpłodność u mężczyzn. Czasami azospermia jest wynikiem leczenia kolchicyną ale jest możliwe, że po zaprzestaniu stosowania tego toksycznego czynnika dla plemników tkanka wznowi spermatogenezę ruchliwych plemników.

Opisy przypadków oraz badania epidemiologiczne kobiet leczonych kolchicyną nie wykazały wyraźnego związku pomiędzy kolchicyną a niepłodnością u kobiet. Niemniej jednak, kobiety, które planują mieć dziecko nie powinny przyjmować kolchicyny, ponieważ jest znanym czynnikiem mutagennym.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na możliwość wystąpienia zawrotów głowy po zażyciu produktu nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane podczas długotrwałego leczenia oraz po leczeniu kolchicyną mogą występować:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

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

Zarówno przy ostrych jak i długotrwałych wskazaniach, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u pacjentów rozpoczynających leczenie kolchicyną są zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak biegunka, która zazwyczaj występuje podczas pierwszej doby stosowania produktu leczniczego. Typowymi działaniami niepożądanymi są także skurcze mięśni, nudności, biegunka, bóle brzucha oraz wymioty. Występujące z dużym nasileniem wyżej wymienione działania niepożądane należy uznać za ograniczające wielkość dawki ponieważ mogą zwiastować początki poważniejszej toksyczności. W celu zmniejszenia występowania ciężkich działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego stosowana dawka produktu leczniczego w leczeniu ostrych napadów dny moczanowej może zostać zmniejszona.

Na podstawie aktualnych wyników badań oraz właściwości farmakokinetycznych obecnie zalecana jest niższa dawka kolchicyny w leczeniu ostrych napadów dny moczanowej (patrz punkt 4.2). Z tego względu odstępy między kolejnymi dawkami mogą zostać wydłużone, co prowadzi do redukcji występowania działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego. Leczenie ostrych napadów dny moczanowej, z zastosowaniem niższych dawek kolchicyny może zmniejszać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego z 0,75 na 0,25 jak również możliwość wystąpienia potencjalnych interakcji lek-lek, które związane są ze zgłaszaną toksycznością kolchicyny.

W przypadku przedawkowania lub nadmiernej kumulacji kolchicyny w organizmie mogą wystąpić poważne objawy toksyczne, takie jak mielosupresja, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, uszkodzenie komórek w nerkach, wątrobie, układzie krążenia oraz ośrodkowym układzie nerwowym.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i ogólna tolerancja na kolchicynę zostały określone na podstawie ponad 50-letniego doświadczenia klinicznego w zapobieganiu nawrotom napadów ostrego zapalenia stawów w dnie moczanowej. Przyjmowanie kolchicyny w dawce dobowej 1-2 mg jest bezpieczne dla pacjenta nawet przy ciągłym jej stosowaniu. U 10% pacjentów w ciągu pierwszego miesiąca stosowania kolchicyny, w dawce dobowej 0,5 mg, może wystąpić nietolerancja żołądkowo-jelitowa, która ustępuje samoistnie. Późniejsze nietolerancje żołądkowo-jelitowe występują niezbyt często. Stosowanie kolchicyny w niskich dawkach jest bezpieczne i dobrze

tolerowane w długotrwałej terapii u dzieci w wieku od 4 lat, pacjentów w podeszłym wieku oraz kobiet w ciąży (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania patrz punkt 4.2 i 4.6). Ciągłe stosowanie kolchicyny, w dawce dobowej wyższej niż 2 mg, bardzo rzadko jest związane z wywołaniem odwracalnego zapalenia nerwów obwodowych i miopatii, łysienia, zahamowania spermatogenezy, ale nie płodności, niedoboru witaminy B₁₂ oraz upośledzenia czynności szpiku kostnego. Przypadki rhabdomyolizy występowały rzadko u pacjentów z niewydolnością nerek, którzy podczas stosowania kolchicyny przyjmowali również wysokie dawki statyn.

Zmiana diety (ograniczenie spożycia laktozy i fruktozy) wpływa korzystnie na wyniki pacjentów w praktyce klinicznej, którzy odczuwają dyskomfort ze strony układu pokarmowego.

W tabeli przedstawiono zgłaszane działania niepożądane. Obserwowane działania niepożądane na ogół ustępowały po zaprzestaniu leczenia.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Agranulocytoza
		Trombocytoza
	Niezbyst często	Leukopenia
		Zaburzenia funkcji szpiku kostnego
		Anemia hemolityczna i aplastyczna
		Pancytopenia
		Neutropenia
		Trombocytopenia
		Granulocytopenia
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności
		Wymioty
		Biegunka
		Skurcze brzucha, bóle brzucha
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo rzadko	Neuropatia
		Zawroty głowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyst często	Podwyższone AST
		Podwyższone ALT
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Nadwrażliwość
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Pokrzywka
		Wysypka grudkowo-plamista
		Plamica
		Wysypka
		Rumień
		Obrzęk
		Świąd
	Niezbyst często	Łysienie
		Schorzenia paznokci
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyst często	Miopatia
		Podwyższenie CPK
		Osłabienie siły mięśniowej
		Bóle mięśni
		Rhabdomyoliza
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Rzadko	Azospermia
		Oligospermia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyst często	Zaburzenie czynności nerek

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

Objawy

Dokładna dawka kolchicyny wywołująca istotną toksyczność nie jest znana. Przypadki śmiertelne miały miejsce nawet przy zastosowaniu tak niskiej dawki jak 7,0 mg kolchicyny w ciągu 4 dni, podczas gdy w innych przypadkach nie doszło do zgonu po przyjęciu dawki większej niż 60,0 mg. Na podstawie 150 przypadków przedawkowania kolchicyny okazało się, że nie było przypadków zgonu u pacjentów, którzy przyjęli dawkę mniejszą niż 0,5 mg/kg oraz obserwowano u nich łagodniejsze objawy toksyczne takie jak zaburzenia żołądka i jelit, natomiast u pacjentów, którzy przyjęli 0,5 do 0,8 mg/kg obserwowano bardziej poważne reakcje takie jak zahamowanie czynności szpiku.

U pacjentów, którzy przyjęli dawkę większą niż 0,8 mg/kg śmiertelność wynosiła 100%.

Pierwsze objawy toksyczności ostrej występują w ciągu 24 godzin po zażyciu dawki i obejmują zaburzenia żołądka i jelit, takie jak bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka, znaczna utrata płynów prowadząca do zmniejszenia objętości krwi, zaburzenia równowagi elektrolitowej, leukocytoza, w ciężkich przypadkach niedociśnienie.

Kolejne powikłania zagrażające życiu rozwijają się pomiędzy 24 a 72 godziną po przyjęciu produktu leczniczego: niewydolność wielonarządowa, ostre zaburzenie czynności nerek, dezorientacja, śpiączka, rosnąca neuropatia ruchowa i czuciowa, zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego, pancytopenia, arytmia, niewydolność oddechowa, koagulopatia. Zazwyczaj przyczyną śmierci jest depresja oddechowa i zapaść sercowo-naczyniowa. Jeśli pacjent przeżyje, regeneracji uszkodzeń wielonarządowych może towarzyszyć nawrót leukocytozy oraz łysienie pojawiające się po około 1 tygodniu od przedawkowania.

Leczenie

W przypadku przedawkowania produktu należy wykonać płukanie żołądka, najlepiej w ciągu 60 minut od zażycia dawki, oraz podać węgiel aktywowany. Biegunki nie należy leczyć, gdyż substancja czynna wydalana się głównie z kałem.

Zasadniczym leczeniem jest leczenie objawowe i wspomagające.

W celu złagodzenia skurczów brzucha i bólu można przyjąć leki przeciwbólowe, ewentualnie atropinę, jak również papawerynę i tanalbinę. W leczeniu przedawkowania mogą być stosowane benzodiazepiny o działaniu przeciwdrgawkowym.

Opiaty nie powinny być stosowane.

Zalecane jest profilaktyczne leczenie antybiotykami.

W przypadku podwyższonego ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego może być podawany deksametazon. Ostatecznie może być konieczne nakłucie lędźwiowe.

Digoksyna może być stosowana do wspomagania funkcji serca.

Stan hemodynamiczny, kardiologiczny i oddechowy, jak również elektrolity we krwi, muszą być ściśle monitorowane i kontrolowane. Hemodializa lub dializa otrzewnowa może korzystnie wpłynąć na stan zdrowia pacjenta z zaburzeniami czynności nerek.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciw dny moczanowej, leki niewpływające na metabolizm kwasu moczowego, kod ATC: **M04A C01**

Mechanizm działania

Substancja czynna wiąże się z mikrotubulami w metafazie podziału komórki. Poprzez zahamowanie polimeryzacji mikrotubuli kolchicina wpływa na wrzeciono kariokinetyczne. Ponadto zmniejsza ruchy i degranulację wewnątrzkomórkowych lizosomów. W ten sposób substancja czynna działa jednocześnie jako trucizna wrzeciona kariokinetycznego, a także zmniejsza uwalnianie lizozymów, chemoatraktantów i kwasu mlekowego.

Ponadto, substancja czynna hamuje fagocytozę kryształów moczanów przez leukocyty. Rozpad błony komórkowej leukocytów i ich mobilizacja, migracja i zdolność do adhezji ulegają zmniejszeniu.

Napływ nowych granulocytów ulega zahamowaniu. Substancja czynna nie wpływa na stężenie kwasu moczowego we krwi i tkankach.

Działanie farmakodynamiczne

Kolchicina wykazuje aktywność w leczeniu dny moczanowej. Produkt leczniczy wykazuje również aktywność przeciwzapalną, ale nie ma działania przeciwbólowego. Produkt leczniczy nie ma wpływu na wydalanie kwasu moczowego z moczem ani na jego stężenie w surowicy, rozpuszczalność i zdolność wiązania się z białkami osocza. Mimo, że mechanizm działania kolchicyny w leczeniu dny moczanowej nie jest do końca poznany, produkt leczniczy prawdopodobnie zakłóca funkcje cytoskieletu poprzez hamowanie polimeryzacji β -tubuliny w mikrotubulach, zapobiegając w ten sposób aktywacji, degranulacji i migracji neutrofili pośrednio odpowiedzialnych za objawy dny moczanowej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego. Średnie stężenie maksymalne w osoczu krwi (4,2 ng/ml) zmierzono około 60 min po podaniu doustnym 2 tabletek drażowanych (zawierających 2x 0,5 mg alkaloidów, 2x 0,38 mg substancji czynnej produktu).

Dystrybucja

Dostępność po podaniu doustnym wynosi 25-50%. Substancja czynna wiąże się z białkami osocza w 30-50%, po wchłonięciu jest usuwana z osocza i przenika do różnych tkanek. Kolchicina dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego, osiągając szczyt stężenia w osoczu w ciągu 0,5-2 godzin.

Duże stężenie kolchicyna osiąga również w jelitach, nerkach i śledzionie, niewielkie ilości stwierdzono w wątrobie. Wydaje się natomiast, że w dużym stopniu należy wykluczyć jej obecność w sercu, mięśniach szkieletowych i mózgu. Kolchicina jest częściowo acetylowana w wątrobie.

Kolchicina i jej metabolity są wydalone z moczem i kałem.

Substancja czynna jest dystrybuowana do leukocytów obwodowych. Stężenie osiągnięte wewnątrz tych komórek po 72 godzinach od podania jest znacznie większe niż w osoczu, i w tym czasie osiąga wartość ponad pięć razy większą niż stężenie w surowicy 15 minut po przyjęciu leku. Stwierdzono, że kolchicina wywiera korzystny wpływ w leczeniu ostrych napadów dny moczanowej ze względu na aktywność w stosunku do leukocytów wielojądrzastych. Chociaż mechanizm działania nie jest w pełni zrozumiały, przyjmuje się, że kolchicina hamuje migrację granulocytów do strefy objętej procesem zapalnym. Redukuje to wydzielanie kwasu mlekowego i enzymów prozapalnych, które występują podczas fagocytozy i przerywają cykl prowadzący do reakcji zapalnej.

Metabolizm

Substancja czynna jest częściowo acetylowana w wątrobie i wolno metabolizowana w innych tkankach.

Eliminacja

Eliminacja następuje głównie z kałem, około 10-20% wydalana się z moczem. Ilość wydalana z moczem może się zwiększyć w przypadku chorób wątroby. Z powodu dużych stężeń substancji czynnej osiąganych w tkankach tylko 10% pojedynczej dawki wydalana się w ciągu pierwszych 24 godzin od zażycia produktu. Wydalanie substancji czynnej może trwać nawet powyżej 10 dni po zakończeniu leczenia. Po doustnym podaniu 1 mg substancji czynnej średni okres półtrwania wynosił 4,4 godziny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, a 18,8 godzin u pacjentów z niewydolnością nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do tego występującego w warunkach klinicznych i mogą one mieć znaczenie w praktyce klinicznej.

Testy wykonane na zarodkach myszy, chomika, królika i kurczaka wykazały, że substancja czynna działa teratogennie. Ponadto, po podskórnym podaniu samcom królika substancji czynnej (1,5 i 3,0 mg/około 2 kg masy ciała, 2 razy w tygodniu) zaobserwowano zaburzenia spermatogenezy i atrofię jąder.

Substancja czynna powoduje ponadto uszkodzenia chromosomów w kulturach ludzkich limfocytów. Związek pomiędzy tymi uszkodzeniami, a działaniem teratogennym u ludzi nie został jednoznacznie dowiedziony.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń: laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, talk, kopowidon K 28, kwas stearynowy, magnezu stearynian.

Otoczka: talk, powidon K 25, tytanu dwutlenek, guma arabska, makrogol 6000, magnezu tlenek lekki, karmeloza sodowa, sacharoza, szelak, Opalux AS 250000 (sacharoza, czerwień koszenilowa (E 124), żółcień chinolinowa (E 104), tytanu dwutlenek (E 171), powidon), воск Carnauba.

Substancje pomocnicze użyte do doprowadzenia wyciągu pierwotnego do określonej zawartości substancji o znanej aktywności terapeutycznej: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC/PVDC w pudełku tekturowym zawierającym 20 lub 50 tabletek drażowanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH
Ernst – Melchior Gasse 20
1020 Wiedeń, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16971

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.06.2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.09.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18 stycznia 2019 r.