

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Colchicine/ Farmasyn 1mg δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 1 mg κολχικίνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο περιέχει 61,5 mg λακτόζης και 3,0 mg μεθυλενκαζεΐνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Ροζ, στρογγυλά δισκία με εγκοπή. Η εγκοπή δεν χρησιμεύει στην θραύση του δισκίου.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της οξείας προσβολής ουρικής αρθρίτιδας και της χρόνιας ουρικής αρθρίτιδας για την προφύλαξη από οξεία προσβολή ουρικής αρθρίτιδας κατά την έναρξη της θεραπείας με αλλοπουρινόλη ή ουρικοζουρικούς παράγοντες καθώς και για τη θεραπεία της περιοδικής νόσου (οικογενούς μεσογειακού πυρετού).

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

**Η κολχικίνη έχει στενό θεραπευτικό εύρος και είναι ιδιαίτερα τοξική σε περίπτωση υπερδοσολογίας. Η δοσολογία που υποδεικνύεται στη συνέχεια δεν θα πρέπει ποτέ να ξεπεραστεί γιατί αυτό μπορεί να καταστεί θανατηφόρο.**

Η προτεινόμενη δόση εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς, τη νεφρική και την ηπατική λειτουργία και τη συγχορηγούμενη χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

##### *Ενήλικες*

- **Οξεία προσβολή ουρικής αρθρίτιδας**

Η συνιστώμενη δόση είναι 1 δισκίο (1 mg) στο πρώτο σημείο της οξείας προσβολής. Εάν δεν επιτευχθεί ανακούφιση από τον πόνο, μπορεί να χορηγηθεί ένα δεύτερο δισκίο (1 mg) 1 ή 2 ώρες μετά την πρώτη δόση. Δεν θα πρέπει να χορηγούνται δόσεις υψηλότερες από 2 δισκία (2mg) σε 24 ώρες. Δόσεις υψηλότερες από 2 δισκία την ημέρα έχουν δείξει αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, ενώ δεν έχουν δείξει κανένα όφελος από πλευράς αποτελεσματικότητας.

Το δοσολογικό αυτό σχήμα μπορεί να χορηγηθεί συνολικά έως 4 συνεχόμενες ημέρες, με σύνολο αθροιστικής δόσης τα 6 mg σε 4 ημέρες. Εάν είναι απαραίτητο, λόγω του επίμονου πόνου από ουρική αρθρίτιδα, το παραπάνω δοσολογικό σχήμα μπορεί να επαναληφθεί μετά από περίοδο “κάθαρσης” 3 ημερών χωρίς θεραπεία.

- **Προληπτική θεραπεία της προσβολής ουρικής αρθρίτιδας κατά την αρχική θεραπεία με αλλοπουρινόλη ή ουρικοζουρικούς παράγοντες**

Η συνιστώμενη δόση ως προληπτική θεραπεία της προσβολής ουρικής αρθρίτιδας είναι 1 δισκίο (1mg) την ημέρα.

- **Περιοδική νόσος (Οικογενής μεσογειακός πυρετός)**

Η συνιστώμενη δόση είναι 1 έως 2 mg την ημέρα. Αυτό μπορεί να διαιρεθεί σε δυο ημερήσιες δόσεις ή να ληφθεί ως εφάπαξ δόση.

- **Θεραπεία χρόνιας ουρικής αρθρίτιδας**

Η συνιστώμενη δόση για θεραπεία της χρόνιας ουρικής αρθρίτιδας είναι 1 mg την ημέρα.

### ***Παιδιά και έφηβοι ηλικίας κάτω των 18 ετών***

- **Οξεία προσβολή ουρικής αρθρίτιδας, πρόληψη της προσβολής ουρικής αρθρίτιδας και χρόνια ουρική αρθρίτιδα**

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την διατύπωση συστάσεων σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

- **Περιοδική νόσος (Οικογενής μεσογειακός πυρετός)**

Η συνιστώμενη δόση στα παιδιά άνω των 12 ετών είναι 1 έως 2 δισκία την ημέρα. Μπορεί να διαιρεθεί σε δυο ημερήσιες δόσεις ή να ληφθεί ως μια εφάπαξ δόση.

### ***Νεφρική ανεπάρκεια***

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 ml/min), αν και συνιστάται στενή παρακολούθηση λόγω της πιθανής εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Σε περίπτωση που αυτές εμφανιστούν, μείωση της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητη. Η δόση μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί κατά το ήμισυ ή/και το διάστημα μεταξύ των δόσεων μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/min). Η χρήση της κολχικίνης αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) (βλ. παράγραφο 4.3).

### ***Ηπατική ανεπάρκεια***

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική ανεπάρκεια, αν και συνιστάται στενή παρακολούθηση λόγω της πιθανής εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Σε περίπτωση που αυτές εμφανιστούν, μείωση της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητη. Παρά το γεγονός ότι μείωση της δόσης απαιτείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, η παρουσίαση του εν λόγω

φαρμακευτικού προϊόντος δεν το επιτρέπει. Ως εκ τούτου, η χρήση της κολχικίνης θα πρέπει να αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3).

### ***Ηλικιωμένοι ασθενείς και ειδικοί πληθυσμοί***

Άλλες εναλλακτικές θεραπείες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με νεφρικές ή ηπατικές διαταραχές. Εάν αποφασιστεί να χορηγηθεί κολχικίνη σε αυτούς τους ασθενείς, η αθροιστική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 3 mg σε διάστημα 4 ημερών, αντί των 6 mg σε ενήλικο πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.2).

### **Τρόπος χορήγησης**

Από του στόματος χρήση.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Εγκυμοσύνη.
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.
- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.
- Σοβαρές γαστρεντερικές διαταραχές.
- Έλκος στομάχου.
- Καρδιακές διαταραχές.
- Αιματολογικές διαταραχές, όπως αιμοπάθειες.
- Κατά τη διάρκεια των 14 ημερών μετά από την χρήση των αναστολέων του CYP3A4 ή/και P-γλυκοπρωτεΐνης.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

- Σε περίπτωση διάρροιας πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία ή να μειώνεται η δόση.
- Η θεραπεία με κολχικίνη στους ηλικιωμένους, τα παιδιά και εξασθενημένους ασθενείς ή σε αυτούς που κάνουν κατάχρηση αλκοόλ, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, λόγω του υψηλότερου κινδύνου αθροιστικής τοξικότητας σε αυτούς τους πληθυσμούς.
- Λευκοπενία, κοκκιοκυτταροπενία, θρομβοπενία, πανκυτοπενία, απλαστική αναιμία και καταστολή του μυελού έχουν συσχετισθεί με τη χρήση της κολχικίνης σε θεραπευτικές δόσεις, για αυτό και πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να παρακολουθούνται και οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικές εξετάσεις αίματος.
- Προσαρμογή της δόσης μπορεί να απαιτείται σε ασθενείς με ηπατοχολική και νεφρική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας της οξείας προσβολής ουρικής αρθρίτιδας.

- Η κολχικίνη απεκκρίνεται σημαντικά στα ούρα υγιών ατόμων. Η κάθαρση της κολχικίνης μειώνεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η ολική κάθαρση της κολχικίνης είναι μειωμένη μέχρι και κατά 75% σε ασθενείς με νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2).
- Δεδομένου ότι η κολχικίνη δεν μπορεί να εκκαθαριστεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η χρήση της θα πρέπει να αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
- Η κάθαρση της κολχικίνης μπορεί να μειωθεί σημαντικά και ο χρόνος ημίσειας ζωής της να αυξηθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.
- Νευρομυϊκή τοξικότητα και ραβδομύωση έχουν αναφερθεί σε χρόνια θεραπεία στις θεραπευτικές δόσεις. Ο κίνδυνος αυτός μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σε ηλικιωμένους (ακόμη και εκείνοι που δεν έχουν ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια).
- Ταυτόχρονη χρήση ατορβαστατίνης, σιμβαστατίνης, πραβαστατίνης, φλουβαστατίνης, γεμφιβροζίλης, φαινοφιβράτης, φαινοφιμπρικού οξέος ή βεζαφιβράτης (τα οποία συνδέονται με μυοτοξικότητα), διγοξίνης ή κυκλοσπορίνης με κολχικίνη μπορεί να προωθήσει την εμφάνιση των μυοπαθειών (βλ. παράγραφο 4.5). Άπαξ η θεραπεία με κολχικίνη διακοπεί, τα συμπτώματα συνήθως υποχωρούν σε ένα χρονικό διάστημα από μία εβδομάδα έως και αρκετούς μήνες.

#### Προειδοποίηση σχετικά με τα έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη της λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μεθυλεγκαζείνη. Οι ασθενείς που είναι αλλεργικοί ή με δυσανεξία στην πρωτεΐνη του αγελαδινού γάλακτος δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η παρακολούθηση θα πρέπει να αυξηθεί, όταν η κολχικίνη συνδέεται με δραστικές ουσίες που μεταβολίζονται από ή αλληλεπιδρούν με το σύστημα του κυτοχρώματος P450, ιδιαίτερα με το ισόενζυμο CYP3A4 ή την P-γλυκοπρωτεΐνη

- Αντιμολυσματικοί παράγοντες: Η τοξικότητα της κολχικίνης αυξάνεται, όταν συνδυάζεται η θεραπεία με κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, υποστρώματα και αναστολείς του CYP3A4, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσες νεφρικές διαταραχές. Άλλοι αναστολείς του CYP3A4, όπως η ιτρακοναζόλη, η κετοκοναζόλη, η ινδιναβίρη, η νελφίναβίρη, η ριτοναβίρη και η σακουιναβίρη, μπορεί να αυξήσουν την τοξικότητα της κολχικίνης.
- Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου: βεραπαμίλη και διλτιαζέμη.
- Κυκλοσπορίνη: Η κολχικίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη, λόγω του πιθανού κινδύνου αυξημένης νεφροτοξικότητας και μυοτοξικότητας.
- Βιταμίνες: Η απορρόφηση της βιταμίνης B12 μπορεί να επηρεαστεί από χρόνια χορήγηση ή υψηλές δόσεις κολχικίνης. Οι απαιτήσεις σε βιταμίνες μπορεί να αυξηθούν.
- Η ταυτόχρονη χρήση ατορβαστατίνης, σιμβαστατίνης, πραβαστατίνης, φλουβαστατίνης, γεμφιβροζίλης, φαινοφιβράτης, φαινοφιμπρικού οξέος ή βεζαφιβράτης (τα οποία συνδέονται με μυοτοξικότητα) μπορούν να προωθήσουν την εμφάνιση των μυοπαθειών. Άπαξ η θεραπεία με κολχικίνη διακοπεί, τα συμπτώματα συνήθως υποχωρούν σε ένα χρονικό διάστημα από μία εβδομάδα έως και αρκετούς μήνες.

- Η Θεραπεία με κολχικίνη, δεν πρέπει να συνδυάζεται με την πρόσληψη χυμού γκρέιπφρουτ (αναστολέας του CYP3A4), γιατί η τοξικότητα της κολχικίνης μπορεί να ενισχυθεί.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δυσπλασίες του εμβρύου ή εμβρυϊκή/νεογνική τοξικότητα δεν παρατηρήθηκαν μετά την έκθεση σε περιορισμένο αριθμό εγκύων γυναικών με οικογενή μεσογειακό πυρετό στην κολχικίνη. Ωστόσο, μελέτες με κολχικίνη σε ζώα έδειξαν τερατογόνο δράση. Ως εκ τούτου, ως προληπτικό μέτρο, και λόγω της έλλειψης ελεγχόμενων μελετών σε ανθρώπους και της ικανότητά της να διαπερνά τον πλακούντα, με τον επακόλουθο κίνδυνο για το έμβρυο λόγω του μηχανισμού δράσης, η χρήση της κολχικίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αντενδίδεινται (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.3).

##### Θηλασμός

Η κολχικίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Συνιστάται να μην χορηγείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

##### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις πιθανές επιπτώσεις της κολχικίνης στη γονιμότητα.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Colchicine/Farmasyn δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι κατηγορίες συχνότητας είναι οι εξής:

Πολύ συχνές:  $\geq 1/10$ ,

Συχνές  $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ,

Όχι συχνές  $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$

Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ )

Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )

*Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία)*

##### Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνότητα μη γνωστή: ανεπάρκεια του μυελού των οστών με την παρουσία ακοκκιοκυτταραιμίας, θρομβοπενία, απλαστικής αναιμίας

##### Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος

Συχνότητα μη γνωστή: Περιφερική νευροπάθεια

Διαταραχές του Γαστρεντερικού

Συχνές: κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος, διάρροια

Συχνότητα μη γνωστή: γαστρεντερική αιμορραγία

Διαταραχές του Ήπατος και των Χοληφόρων

Συχνότητα μη γνωστή: Ηπατοτοξικότητα

Διαταραχές του Δέρματος και του Υποδόριου Ιστού

Συχνότητα μη γνωστή: δερματικό εξάνθημα, αλωπεκία

Διαταραχές του Μυοσκελετικού Συστήματος και του Συνδετικού Ιστού

Συχνότητα μη γνωστή: μυοπάθεια, ραβδομύλυση

Διαταραχές των Νεφρών και των Ουροφόρων Οδών:

Συχνότητα μη γνωστή: Νεφρική βλάβη

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:

Συχνότητα μη γνωστή: αζωοσπερμία

Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί κατά την παρουσίαση του πρώτου συμπτώματος ναυτίας, εμέτου, κοιλιακού άλγους ή διάρροιας, και ο ασθενής θα πρέπει να εισαχθεί σε μονάδα επειγόντων περιστατικών.

Σύμφωνα με τη μελέτη AGREE (βλ. παράγραφο 5.1), στην οποία 185 ασθενείς με οξεία προσβολή ουρικής αρθρίτιδας κατανεμήθηκαν σε τρεις διαφορετικές ομάδες θεραπείας, δηλαδή θεραπεία με υψηλές δόσεις κολχικίνης [1,2 mg ακολουθούμενη από 0,6 mg κάθε ώρα για 6 ώρες, (σύνολο: 4,8 mg)], θεραπεία με χαμηλές δόσεις [1,2 mg ακολουθούμενη από 0,6 mg στην ακόλουθη ώρα, (σύνολο: 1,8 mg)] και θεραπεία με εικονικό φάρμακο, η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών στις διάφορες ομάδες ήταν 76,9%, 36,5% και 27,1% αντίστοιχα. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν πιο συχνά δίνεται παρακάτω.

Δόση κολχικίνης				OR (λόγος πιθανοτήτων) (95% CI)		
	Υψηλή (n = 52)	Χαμηλή (n = 74)	Εικονικό φάρμακο (n = 59)	Υψηλή δόση έναντι εικονικού	Χαμηλή δόση έναντι εικονικού	Υψηλή δόση έναντι χαμηλής δόσης
<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	40 (76,9%)	27 (36,5%)	16 (27,1%)	9,0 (3,8-21,2)	1,5 (0,7-3,2)	5,8 (2,6-12,9)
<b>Γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	40 (76,9%)	19 (25,7%)	12 (20,3%)	13,1 (5,3-32,3)	1,4 (0,6-3,1)	9,6 (4,2-22,1)
Διάρροια	40 (76,9%)	17 (23,0%)	8 (13,6%)	21,3 (7,9-56,9)	1,9 (0,8-4,8)	11,2 (4,8-25,9)
Ναυτία	9 (17,3%)	3 (4,1%)	3 (5,1%)	3,9 (1,0-15,3)	0,8 (0,2-4,1)	5,0 (1,3-19,3)
Έμετος	9 (17,3%)	0 (0)	0 (0)	_*	_*	_*

Σοβαρής έντασης ανεπιθύμητες ενέργειες	10 (19,2%)	0 (0)	1 (1,7%)	13,8 (1.7-112)	_*	_*
Διάρροια	10 (19,2%)	0 (0)	0 (0)	_*	_*	_*
Μέλαινα κένωση	1 (1,92%)	0 (0)	0 (0)	_*	_*	_*
Ναυτία	1 (1,92%)	0 (0)	0 (0)	_*	_*	_*
Ουρική αρθρίτιδα	0 (0)	0 (0)	1 (1,7%)	_*	_*	_*

\* Το OR δεν μπόρεσε να υπολογιστεί μιας και καμία ανεπιθύμητη ενέργεια δεν παρατηρήθηκε σε ορισμένες ομάδες θεραπείας.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR- 15562, Χολαργός, Αθήνα

Τηλ.: +30 213 2040380/337

Φαξ: +30 2106549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### 4.9 Υπερδοσολογία

**Η κολχικίνη έχει στενό θεραπευτικό εύρος και είναι ιδιαίτερα τοξική σε περίπτωση υπερδοσολογίας. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο είναι αυτοί με ηπατικές ή νεφρικές διαταραχές, γαστρεντερικές ή καρδιακές διαταραχές και οι ασθενείς προχωρημένης ηλικίας.**

Δεδομένου ότι η υπερδοσολογία κολχικίνης είναι πολύπλοκη, συμβουλή από έναν ειδικό με εμπειρία στην υπερδοσολογία πρέπει να ζητηθεί ταχέως.

Η ακριβής δόση της κολχικίνης που προκαλεί σημαντική τοξικότητα είναι άγνωστη. Έχουν αναφερθεί θάνατοι με χαμηλές δόσεις 7 mg σε μια περίοδο 4 ημερών, ενώ υπάρχουν και περιπτώσεις όπου οι ασθενείς έχουν επιβιώσει από δόσεις άνω των 60 mg.

Μια ανασκόπηση των 150 ασθενών με υπερδοσολογία έδειξε ότι εκείνοι που έλαβαν δόση μικρότερη από 0,5 mg/kg επέζησαν με ηπιότερο προφίλ τοξικότητας, ενώ εκείνοι που έλαβαν δόση μεταξύ 0,5 και 0,8 mg/kg βίωσαν πιο σοβαρές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της μυελοκαταστολής. Η θνησιμότητα σε ασθενείς που έλαβαν περισσότερο από 0,8 mg/kg ήταν 100%.

Μπορεί να υπάρξει μια καθυστέρηση έως 6 ώρες από την έναρξη της τοξικότητας ενώ μερικά από τα σημεία μπορεί ακόμη και να καθυστερήσουν για περισσότερο από μία εβδομάδα. Ως εκ τούτου, κάθε ασθενής με υποψία υπερδοσολογίας πρέπει να αναζητήσει άμεση εξειδικευμένη ιατρική περίθαλψη, ακόμη και εν τη απουσία εμφανών σημείων.

Τα πρώτα σημεία της οξείας τοξικότητας της κολχικίνης συνήθως εμφανίζονται σε περίπου 24 ώρες μετά τη χορήγηση. Τα πιο κοινά συμπτώματα περιλαμβάνουν αίσθημα καύσου και δυσφορία στο στόμα και στο λαιμό, δυσκολία στην κατάποση, πεπτικές διαταραχές, όπως ναυτία, έμετο, διάχυτο κοιλιακό άλγος, τεινεσμός, σοβαρή διάρροια, η οποία μπορεί περιστασιακά να είναι αιματηρή και να οδηγήσει σε αφυδάτωση (μεταβολική οξέωση) και διαταραχές του κυκλοφορικού (υπόταση), οι οποίες μαζί μπορεί να οδηγήσουν σε υποογκαιμικό σοκ. Περιφερική λευκοκυττάρωση έχει παρατηρηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις.

Τα συμπτώματα τοξικότητας μετά από τις πρώτες 24 ώρες και 7 ημέρες αργότερα περιλαμβάνουν σύγχυση, αλωπεκία, καρδιακές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένων των αρρυθμιών και μειωμένης καρδιακής παροχής), νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, αναπνευστική δυσχέρεια, υπερπυρεξία και καταστολή του μυελού των οστών. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να εξελιχθούν στη μη λειτουργία πολλαπλών οργάνων που συνδέεται με απλασία του μυελού των οστών, τοξικότητα του ΚΝΣ, σπασμούς, κόμα, ηπατοκυτταρική βλάβη, ραβδομυόλυση, αναπνευστική δυσχέρεια, νεφρική και καρδιακή βλάβη και διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη. Θάνατος γενικά προκύπτει από καρδιοαναπνευστική καταστολή.

Οι ασθενείς που επιβιώνουν για 7 ημέρες μετά την υπερδοσολογία μπορεί να παρουσιάσουν αλωπεκία, rebound λευκοκυττάρωση και στοματίτιδα (περίπου 10 ημέρες μετά την υπερδοσολογία).

### **Θεραπεία**

Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με κολχικίνη πρέπει να περιλαμβάνει τη χρήση από του στόματος ενεργού άνθρακα για έως και μία ώρα μετά σε ενήλικες που έχουν λάβει περισσότερο από 0,1 mg/kg σωματικού βάρους και σε παιδιά που έχουν λάβει οποιαδήποτε ποσότητα. Μια υψηλότερη δόση του ενεργού άνθρακα μπορεί να ενισχύσει τη συστηματική απέκκριση και θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει περισσότερα από 0,3 mg/kg σωματικού βάρους.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την κολχικίνη. Η πλύση στομάχου μπορεί να εξεταστεί. Η αιμοκάθαρση και η αιμοδιήθηση δεν ενισχύουν την κάθαρση κολχικίνης. Η διαχείριση πρέπει να περιλαμβάνει γενικά συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα, όπως υποδεικνύεται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς, περιλαμβανομένων της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων, ΗΚΓ, αιματολογικών και βιοχημικών δεικτών. Η αναπνοή μπορεί να χρειαστεί βοήθεια. Η κυκλοφορία θα πρέπει να διατηρηθεί και η ανισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών να διορθωθεί. Θεϊκή μορφίνη 10 mg μπορεί να χορηγηθεί ενδομυϊκά για την ανακούφιση σοβαρού κοιλιακού άλγους.

Για να καταστεί δυνατή η διαχείριση της καθυστερημένης έναρξης των συμπτωμάτων, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για τουλάχιστον 6 ώρες μετά τη χορήγηση, ή για 12 ώρες, αν έχουν λάβει περισσότερα από 0,3 mg/kg. Μετά από αυτό το διάστημα, ασυμπτωματικοί ασθενείς μπορούν να διώχνονται με συμβουλές για να επιστρέψουν, αν εμφανιστούν συμπτώματα από το γαστρεντερικό.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Άλλοι παράγοντες κατά της ουρικής αρθρίτιδας, κωδικός ATC: M04AX

Η κολχικίνη χρησιμοποιείται για να ανακουφίσει οξείες προσβολές ουρικής αρθρίτιδας και για την προφύλαξη οξείων προσβολών. Η κολχικίνη ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της χρόνιας ουρικής αρθρίτιδας και του οικογενούς μεσογειακού πυρετού.



Ο μηχανισμός δράσης της κολχικίνης δεν είναι πλήρως κατανοητός. Η κολχικίνη παράγει πιθανώς μια άμεση απόκριση σε προσβολές ουρικής αρθρίτιδας λόγω μείωσης στη φλεγμονώδη αντίδραση που προκαλείται από κρυστάλλους ουρικού οξέος. Η επίδραση αυτή συμβαίνει λόγω διαφορετικών ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της κινητικότητας των λευκοκυττάρων.

Η κολχικίνη αναστέλλει τη φαγοκυττάρωση των μικροκρυστάλλων ουρικού οξέος, μειώνοντας έτσι την παραγωγή του γαλακτικού οξέος και διατηρώντας ένα κανονικό τοπικό pH. Η οξύτητα ενισχύει την καθίζηση των κρυστάλλων ουρικού οξέος, η οποία είναι η αιτία των προσβολών της ουρικής αρθρίτιδας.

Η κολχικίνη δεν έχει αναλγητική δράση και καμία επίδραση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα ή την κάθαρση του ουρικού οξέος. Δείχνει επίσης αντιμυτωτική δραστηριότητα (αναστολή ή πρόληψη της κυτταρικής διαίρεσης στη μετάφαση και την ανάφαση).

Η κολχικίνη παρουσιάζει άλλες φαρμακολογικές δραστηριότητες σε ζώα, όπου εξασθενεί τη νευρομυϊκή λειτουργία, ενισχύει τη δραστηριότητα του γαστρεντερικού με νευρογενή διέγερση, αυξάνει την ευαισθησία σε κεντρικά κατασταλτικά, βελτιώνει την απόκριση σε συμπαθομιμητικά, καταστέλλει το αναπνευστικό κέντρο, προκαλεί αγγειοσυστολή, προκαλεί υπέρταση από το κέντρο αγγειοκινητικής διέγερσης και μειώνει τη θερμοκρασία του σώματος.

Η πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη AGREE (Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation), αξιολόγησε το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στα ακόλουθα θεραπευτικά σχήματα με κολχικίνη:

- Ομάδα 1: Υψηλή δόση κολχικίνης (1,2 mg ακολουθούμενη από 0,6 mg/ώρα για 6 ώρες [συνολική δόση: 4,8 mg])
- Ομάδα 2: Χαμηλή δόση κολχικίνης (1,2 mg ακολουθούμενη από 0,6 mg/ώρα για 1 ώρα [1,8 mg])
- Ομάδα 3: Εικονικό φάρμακο

Ένα σύνολο 184 ασθενών συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση με πρόθεση για θεραπεία. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, ορίζοντας ως ασθενή που ανταποκρίθηκε ο κάθε ασθενής αυτόν που παρουσίασε μείωση >50% στην αντίληψη του πόνου μέσα σε 24 ώρες από την πρώτη δόση του φαρμάκου χωρίς φάρμακα διάσωσης. Οι 28 από τους 74 ασθενείς στην ομάδα χαμηλής δόσης (37,8%), οι 17 από τους 52 ασθενείς στην ομάδα υψηλής δόσης (32,7%) και οι 9 από τους 58 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (15,5%) ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ( $p=0,005$  και  $p=0,034$ , αντίστοιχα, έναντι του εικονικού φαρμάκου). Κατά την διάρκεια των πρώτων λίγων ωρών της θεραπείας, 23 ασθενείς (31,1%) στην ομάδα χαμηλής δόσης ( $p=0,027$  έναντι εικονικού φαρμάκου), 18 ασθενείς (34,6%) στην ομάδα υψηλής δόσης ( $p=0,103$  έναντι εικονικού φαρμάκου) και 29 (ασθενείς 50%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου χρειάστηκαν φάρμακα διάσωσης. Η ομάδα χαμηλής δόσης έδειξε παρόμοιο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, με λόγο πιθανοτήτων (OR) 1,5 (διάστημα εμπιστοσύνης 95% [95% CI] 0,7-3,2). Υψηλή δόση κολχικίνης συσχετίστηκε σημαντικά με διάρροια, έμετο και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με τη χρήση χαμηλής δόσης κολχικίνης ή με το εικονικό φάρμακο.

Σαράντα ασθενείς στην ομάδα της υψηλής δόσης (76,9%) παρουσίασαν διάρροια (OR: 21,3, 95% CI 7,9 - 56,9), δέκα (19,2%) παρουσίασαν σοβαρή διάρροια και επιπλέον εννέα (17,3%), έμετο. Στην ομάδα χαμηλής δόσης, 23% των ασθενών παρουσίασαν διάρροια (OR: 1,9, 95% CI 0,8 - 4,8) και κανείς είτε σοβαρή διάρροια ή έμετο.

Χαμηλές δόσεις κολχικίνης έδωσαν παρόμοιες μέγιστες τιμές συγκέντρωσης στο πλάσμα και αποτελεσματικότητας με αυτές των υψηλών δόσεων για τη θεραπεία των οξείων προσβολών της ουρικής αρθρίτιδας, με ένα παρόμοιο προφίλ ασφάλειας με το εικονικό φάρμακο.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η κολχικίνη απορροφάται από το στόμα με μία κατά προσέγγιση βιοδιαθεσιμότητα της τάξης του 45%.

Περίπου το 39% συνδέεται με την αλβουμίνη, χωρίς άμεση σχέση με τη συγκέντρωση.

Προσδέεται σε όλους τους ιστούς, κυρίως τον εντερικό βλεννογόνο, το ήπαρ, τους νεφρούς και τον σπλήνα, αλλά όχι στο μυοκάρδιο, στους σκελετικούς μύες ή στους πνεύμονες.

Έχει αναφερθεί ότι η κολχικίνη διαπερνά τον πλακούντα, με τα επίπεδα στο πλάσμα του εμβρύου να είναι περίπου 15% σε σχέση με τα επίπεδα που ανιχνεύονται στη μητέρα. Η συγκέντρωση στο ανθρώπινο μητρικό γάλα είναι παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε στο πλάσμα της μητέρας.

Ο μέσος όγκος κατανομής κυμαίνεται από 2 έως 8 l/kg.

Κολχικίνη βιομετατρέπεται εν μέρει στο ήπαρ με απομεθυλίωση σε δύο κύριους μεταβολίτες, στη 2-O-δεμεθυλοκολχικίνη και 3-O-δεμεθυλοκολχικίνη, και έναν ελάσσονα μεταβολίτη, τη 10-O-δεμεθυλοκολχικίνη. Το CYP3A4 εμπλέκεται στη βιομετατροπή της κολχικίνης. Τα επίπεδα των δυο κύριων μεταβολιτών στο πλάσμα είναι λιγότερο από το 5% αυτών της κολχικίνης. Η φαρμακολογική δραστηριότητα αυτών των μεταβολιτών είναι άγνωστη.

Η κολχικίνη και οι μεταβολίτες της υπεισέρχονται στην εντεροηπατική κυκλοφορία.

Η κάθαρση μειώνεται σημαντικά και ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατείνεται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Τα ευρήματα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια παρουσιάζουν υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ των ασθενών.

Η νεφρική κάθαρση της κολχικίνης έχει υπολογιστεί σε 0,727 l/h/kg σε ασθενείς με καλή νεφρική λειτουργία. Η νεφρική κάθαρση ήταν μειωμένη κατά 75% σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.

Η κολχικίνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής σε υγιείς εθελοντές (ηλικίας μεταξύ 25 και 28 ετών) που αναφέρθηκε στη βιβλιογραφία, κυμαίνεται από 26,6 έως 31,2 ώρες.

Η κολχικίνη είναι ένα υπόστρωμα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης.

Δεν έχουν αναφερθεί βασισμένες στο φύλο φαρμακοκινητικές διαφορές.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχουν περιγραφεί.

Σύμφωνα με μια μελέτη που δημοσιεύθηκε σε ηλικιωμένους ασθενείς, η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και η AUC ήταν διπλάσιες από εκείνες στα νεαρά άτομα. Αυτή η διαφορά θα μπορούσε να εξηγηθεί από μειωμένη νεφρική λειτουργία στους πρώτους.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια δεν έδειξε κινδύνους για τον άνθρωπο, εκτός από εκείνους που αναμένονται, λόγω των καθιερωμένων συνθηκών χορήγησης. Ωστόσο, η κολχικίνη ήταν τερατογόνος στα ζώα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, πολυβινυλπυρρολιδόνη, μεθυλενκαζεΐνη, στεατικό μαγνήσιο και λάκα ερυθροζίνης.

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το προϊόν αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Χάρτινο κουτί που περιέχει 2 συσκευασίες τύπου blister 20 δισκίων το καθένα.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΦΑΡΜΑΣΥΝ ΑΕ

Μονής Δαμάστας 6, 121 33 Περιστέρι, Αττική,

Τηλ: + 302105777140

Φαξ :+302105788791

Email: [info@farmasyn.gr](mailto:info@farmasyn.gr)

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

50442/15/15-01-2019

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

15-01-2019

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

07/2019