

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Колхицин Екофарм 0,5 mg филмирани таблетки
Colchicine Ecopharm 0,5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 0,5 mg колхицин (colchicine).

Помощно вещество с известно действие: всяка филмирана таблетка съдържа 62,4 mg лактоза монохидрат (виж точки 4.4 и 6.1).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Кафяви, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, със скосен ръб с релефно изображение „11” от едната страна на таблетката и гладки от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Лечение на остри пристъпи на подагра.

Профилактика на пристъпи на подагра, когато е започнато лечение с алопуринол и урикозурични лекарства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Лечение на остри пристъпи на подагра:

1 mg колхицин първоначална доза, последван от 0,5 mg колхицин след 1 час. Не бива да се приемат повече таблетки в следващите 12 часа.

След 12 часа, при нужда, лечението с Колхицин Екофарм може да бъде подновено с максимална доза от 0,5 mg на всеки 8 часа, докато симптомите изчезнат.

Лечението трябва да се прекрати, когато симптомите изчезнат или когато сумарно приетата доза колхицин е достигнала 6 mg. Не трябва да се приемат повече от 6 mg Колхицин Екофарм в рамките на един цикъл на лечение.

След приключване на цикъла на лечение, не трябва да се започва нов цикъл, докато не минат поне 3 дни (72 часа).

Профилактика на пристъпи на подагра, когато е започнато лечение с алопуринол и урикозурични лекарства:

Препоръчваната доза е 0,5 mg два пъти дневно.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20200133
Разрешение №	16-06-2025
BG/MA/MP -	69168
Одобрение №	/



Продължителността на лечението трябва да се определя от фактори като честота на пристъпите на подагра, тяхната продължителност, наличието на тофи и големината им.

Пациенти с бъбречни нарушения

Да се използва с повишено внимание при пациенти с леки бъбречни нарушения. За пациенти с умерени бъбречни нарушения, дозата трябва да се намали или интервалът между дозите да се увеличи. Тези пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани за поява на нежелани реакции (вж. точка 5.2). За пациенти с тежки бъбречни нарушения, вижте точка 4.3.

Пациенти с чернодробни нарушения

Да се използва с повишено внимание при пациенти с леки до умерени чернодробни нарушения. Тези пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани за поява на нежелани реакции. За пациенти с тежки чернодробни нарушения, вижте точка 4.3.

Пациенти в старческа възраст

Да се използва с повишено внимание.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Таблетките трябва да се приемат цели, с чаша вода.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Пациенти с кръвна дискразия;
- Бременност;
- Кърмене;
- Жени в детеродна възраст, освен ако не се използват ефективни методи за контрацепция;
- Пациенти с тежки бъбречни нарушения;
- Пациенти с тежки чернодробни нарушения;
- Колхицин не трябва да се приема от пациенти, които са на хемодиализа, тъй като не може да бъде отстранен чрез диализа или обмен на кръвта;
- Колхицин е противопоказан при пациенти с бъбречни или чернодробни нарушения, които приемат Р-гликопротеинов (Р-gp) инхибитор или силен СYP3A4 инхибитор (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Колхицин може да бъде токсичен, поради което е важно да не се превишава дозата, която е предписана от съответния специалист.

Разликата между терапевтичната доза колхицин и свръхдозата е малка. Приемът трябва да се прекъсне, ако се появят симптоми на токсичност като гадене, повръщане, коремни болки, диария.

Колхицин може да причини сериозно потискане на функцията на костния мозък (агранулоцитоза, апластична анемия, тромбоцитопения). Промяната в кръвната картина може да бъде постепенна или незабавна. Апластичната анемия, по-специално, води до висок процент смъртност. Редовните кръвни тестове са от особено значение.

Ако пациентите развият признаци или симптоми, които индикират развитието на кръвна дискразия, като треска, стоматит, възпалено гърло, продължително кървене, синини и кожни нарушения, лечението с колхицин трябва незабавно да се спре и незабавно трябва да се направят пълни кръвни изследвания. Необходимо е повишено внимание при:



- Чернодробни и бъбречни нарушения;
- Сърдечно-съдови заболявания;
- Стомашно-чревни нарушения;
- Пациенти в старческа възраст и увредено общо състояние;
- Пациенти с абнормалност в кръвната картина.

Пациенти с чернодробни или бъбречни нарушения трябва да бъдат внимателно наблюдавани за поява на нежелани лекарствени реакции след прием на колхицин (вж. точка 5.2).

Едновременният прием на колхицин с Р-гр инхибитори и/или умерени или силни СYP3A4 инхибитори увеличава експозицията на колхицин, което може да доведе до колхицин-индуцирана токсичност, в някои случаи водеща и до смърт.

Ако лечението с Р-гр инхибитор или умерен или силен СYP3A4 инхибитор е нужно за пациенти с нормална бъбречна и чернодробна функция, е необходимо намаляне на дозата колхицин или спиране на лечението с колхицин (вж. точка 4.5).

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит и глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Колхицин е субстрат за СYP3A4 и транспортния белтък Р-гликопротеин (Р-гр). В присъствието на СYP3A4 или Р-гр инхибитори, концентрацията на колхицин в кръвта се увеличава.

Токсичност, включително фатални случаи, е наблюдавана при едновременно лечение с СYP3A4 или Р-гр инхибитори като макролиди (klarитромицин и еритромицин), циклоспорин, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, HIV протеазни инхибитори, блокери на калциевите канали (верапамил и дилтиазем) и дисулфирам (вж. точка 4.4).

Има съобщения, че едновременното приложение на макролидни антибиотици, включително азитромицин, със субстрати на Р-гликопротеин, като колхицин, води до повишаване на серумните нива на субстрата на Р-гликопротеин. Поради това, ако азитромицин и колхицин се прилагат едновременно, трябва да се вземе предвид възможността за повишаване на серумните концентрации на колхицин.

Колхицин е противопоказан при пациенти с бъбречни и чернодробни нарушения, които приемат Р-гр инхибитор (например циклоспорин, верапамил или хинидин) или силен СYP3A4 инхибитор (например ритонавир, атазанавир, индинавир, klarитромицин, телитромицин, итраконазол или кетоназол) (вж. точка 4.3).

Намаляване на дозата на колхицин или прекъсване на лечението с колхицин се препоръчва при пациенти с нормална бъбречна или чернодробна функция, ако е необходимо лечение с Р-гр инхибитор или умерен или силен СYP3A4 инхибитор (вж. точка 4.4). Препоръчва се четирикратно намаляване на дозата на колхицин, когато той се приема заедно с Р-гр инхибитор и/или силен СYP3A4 инхибитор. Препоръчва се двукратно намаляване на дозата на колхицин, когато той се приема заедно с умерен СYP3A4 инхибитор.

В долната таблица са представени обобщени резултатите от *in vivo* клинични изпитвания относно степента на взаимодействието на колхицин със силни или умерени СYP3A4 инхибитори, както и с Р-гр инхибитори.

Единична доза от 0,6 mg колхицин без или заедно със:	Брой пациент	% промяна във фармакокинетичните параметри на пациента	
		C _{max}	AUC ₀₋₁



Силни CYP3A4 инхибитори Кларитромицин 250 mg два пъти дневно за 7 дни Кетоконазол 200 mg два пъти дневно за 5 дни Ритонавир 100 mg два пъти дневно за 5 дни	N=23	297	339	Четирикратно. Режимът за остри пристъпи на подагра да се повтори не по- рано от 3 дни.
	N=24	190	287	
	N=18	267	345	
Умерено силни CYP3A4 инхибитори Верапамил ER 240 mg веднъж дневно за 5 дни Дилтиазем ER 240 mg веднъж дневно за 7 дни Сок от грейпфрут 240 ml два пъти дневно за 4 дни	N=24	130	188	Двукратно. Режимът за остри пристъпи на подагра да се повтори не по- рано от 3 дни.
	N=20	129	177	
	N=21	93	95	
Силни P-gp инхибитори Циклоспорин 100 mg единична доза	N=23	324	317	Четирикратно. Режимът за остри пристъпи на подагра да се повтори не по- рано от 3 дни.

Необходимо е внимание при едновременния прием с лекарства, които влияят на кръвната картина или имат неблагоприятен ефект върху чернодробната и/или бъбречната функция, поради нежеланите реакции, които се наблюдават.

В допълнение, вещества като циметидин и толбутамин намаляват метаболизма на колхицин и плазмените нива на колхицин се увеличават.

Сокът от грейпфрут може да увеличи плазмените нива на колхицин. Поради това не трябва да се приема сок от грейпфрут заедно с колхицин.

Обратимото нарушение в абсорбцията на цианокобаламин (витамин B12) може да бъде индуцирано от променената функция на чревната мукоза.

Рискът от миопатия и рабдомиоза се увеличава при едновременен прием на колхицин със статини, фибрати, циклоспорин или дигоксин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Колхицин е генотоксичен *in vitro* и *in vivo* и е показал тератогенни свойства при проучвания при животни (вж. точка 5.3). Поради това, приемът на колхицин е противопоказан при бременност (вж. точка 4.3). Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението.

Кърмене

Колхицин се екскретира в кърмата. Приемът на колхицин е противопоказан при кърмене, което кърмят (вж. точка 4.3).



Фертилитет

При прилагането на колхицин при животни е наблюдавано значително редуциране на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни колхицин да оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това трябва да се има предвид възможността за поява на сънливост и замайване.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Наблюдавани са следните нежелани лекарствени реакции.
Честотата им е описана по следната класификация:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)

Много редки ($< 1/10\,000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота: потискане на функцията на костния мозък с агранулоцитоза, апластична анемия и тромбоцитопения.

Нарушения на нервната система

С неизвестна честота: периферен неврит, невропатия.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: абнормална болка, гадене, повръщане и диария.

С неизвестна честота: гастроинтестинален кръвоизлив.

Хепатобилиарни нарушения

С неизвестна честота: хепатотоксичност.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

С неизвестна честота: алоpecia, обрив.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

С неизвестна честота: миопатия и рабдомиоза.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота: бъбречни нарушения.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

С неизвестна честота: аменорея, дисменорея, олигоспермия, азооспермия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Димитър Талев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.



4.9 Предозиране

Разликата между терапевтичната доза колхицин и свръхдозата е малка и колхицин е изключително токсичен при свръхдозиране. Пациенти с определен риск от токсичност са тези с бъбречни и чернодробни нарушения, гастроинтестинални или кардиологични заболявания или пациенти в рискови възрастови групи.

След предозиране с колхицин, всички пациенти, дори и без изява на ранни симптоми, трябва незабавно да бъдат изпратени за спешен медицински преглед.

Клинична картина

Симптомите на остро предозиране могат да се проявят със забавяне (средно с около 3 часа) и включват: гадене, повръщане, коремни болки, хеморагичен гастроентерит, намаляване на обема на екстрацелуларните течности, електролитни нарушения, левкоцитоза, хипотония при тежки случаи. Втората фаза, с животозастрашаващи усложнения, се развива от 24 до 72 часа след приема на лекарствения продукт: мултисистемни органични нарушения, остра бъбречна недостатъчност, объркване, кома, покачваща се периферна моторна и сензорна невропатия, миокардна депресия, панцитопения, дисритмии, белодробна недостатъчност, консумативна коагулопатия. Смъртните случаи обикновено са резултат от респираторна депресия и кардиоваскуларен колапс. Ако пациентът оцелее, възстановяването може да бъде придружено с подновена левкоцитоза и обратима алоpecia, която започва около седмица след първоначалния прием.

Лечение

Не е наличен антидот.

За елиминиране на токсините може да се приложи чревна промивка в рамките на 1 час след остро отравяне.

Може да се използва активен въглен при възрастни, които са приели повече от 0,1 mg/kg тегло в рамките на последния 1 час или на деца, които са приели каквото и да е количество в рамките на последния един час.

Хемодиализата не е ефикасен метод за елиминиране (висок обем на разпределение). Препоръчва се внимателно клинично и биологично мониториране в болнична среда. Симптоматично и допълнително лечение: контролиране на дишането, поддържане на кръвното налягане и циркулацията, корекция на дисбаланс на течностите и електролитите.

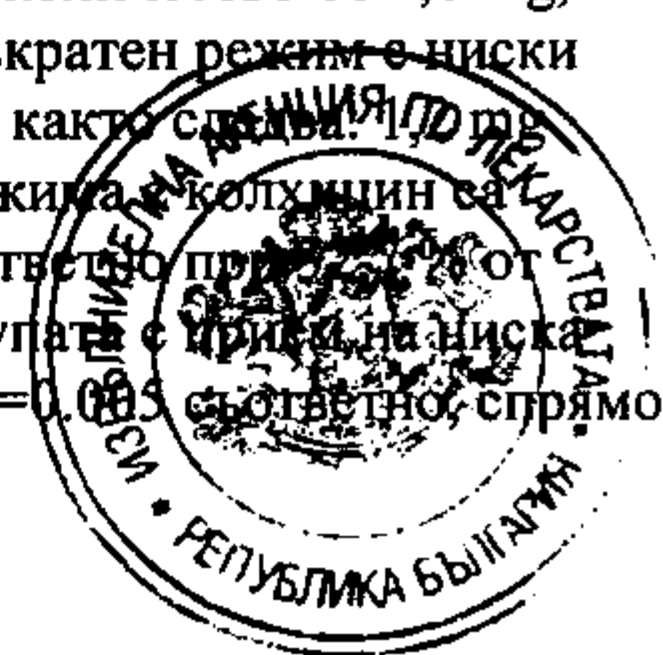
Леталната доза е различна при различните пациенти (7-65 mg еднократна доза) при възрастни, но средно е около 20 mg.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства срещу подагра - средства, които не въздействат върху метаболизма на пикочната киселина. АТС код: M04AC01.

В проучването AGREE (*Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation*), ниски и високи дози колхицин са сравнени, използвайки рандомизиран, плацебо-контролиран дизайн на проучването. Продължителният режим с високи дози колхицин (общо количество от 4,8 mg, прието в рамките на 6 часа) е бил сравнен с прием на плацебо и със съкратен режим с ниски дози колхицин (общо количество от 1,8 mg, прието в рамките на 1 час, както следва: 1,2 mg първоначална доза и 0,6 mg в рамките на следващия 1 час). И двата режима с колхицин са значително по-ефективни от плацебо, като наблюдаваният ефект е съответно при 37,8% от пациентите в групата с прием на висока доза, 37,8% от пациентите в групата с прием на ниска доза и ефект при 15,5 % от пациентите в плацебо групата ($p=0.034$ и $p=0.005$ съответно, спрямо



плацебо). Резултатите на 24-тия час демонстрират по-висока безопасност при приема на ниска доза колхицин, без намаляване на ефективността, в сравнение с приема на високи дози колхицин за рания етап на остри пристъпи на подагра (приет самостоятелно от пациента в рамките на 12 часа от началото на пристъпа). Фармокинетичният анализ, извършен в това клинично проучване, показва, че плазмените концентрации на колхицин намаляват значително след 12-тия час от приема на колхицин от здрави доброволци.

Профилактиката с колхицин (0,6 mg два пъти дневно) по време на начално лечение с алопуринол за хроничен подагрозен артрит намалява честотата и силата на острия пристъп на подагра и намалява вероятността за повтарящи се пристъпи. Базирано на клинични данни, лечението може да продължи до 6 месеца. Необходими са бъдещи рандомизирани клинични проучвания, за да се оцени профилактиката на пристъпите в рамките на 6 месеца, след 6 месеца и напред във времето.

Механизмът на действие на колхицин при лечение на подагра не е напълно изяснен. Смята се, че колхицин оказва влияние върху възпалителния отговор срещу уратните кристали, като вероятно инхибира мигрирането на гранулоцитите във възпалената област. Други свойства на колхицин, като възможност за взаимодействие с микротубулите, също може да подпомагат действието му. Началото на действието на колхицин е около 12 часа след перорален прием и максимум до 1-2 дни след това.

5.2 Фармакокинетични свойства

Колхицин се абсорбира бързо и почти напълно след перорален прием. Максималните плазмени концентрации се достигат обикновено след 30 до 120 минути. Полуживотът е от 3 до 10 часа. Свързването с плазмените протеини е приблизително 30%. Колхицин се метаболизира частично в черния дроб и след това частично чрез жлъчката. Акумулира се в левкоцитите. Голяма част от колхицин (80%) се отделя в непроменена форма и като метаболити с изпражненията. 10-20 % се отделят чрез урината.

Бъбречни нарушения

При здрави индивиди колхицин се отделя в значителна степен чрез урината. Клирънсът на колхицин е намален при пациенти с нарушена бъбречна функция. Тоталния клирънс се редуцира със 75% при пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване, които са подложени на диализа.

Влиянието на чернодробните нарушения върху фармакокинетиката на колхицин е оценена в клинично изпитване с Фамилна Средиземноморска Треска (ФСТ), 5 жени и 4 мъже, с (n=4) и без (n=5) бъбречни нарушения. Средната възраст е била 30 години (от 19 до 42 години). Всички 5 пациенти с бъбречни нарушения са имали амилоидоза, доказана с биопсия; 4 от тях рутинно са били подлагани на хемодиализа и един е имал серумен креатининов клирънс 15ml/min. Те могат да бъдат класифицирани като пациенти с остри бъбречни нарушения. Пациентите получават 1 mg колхицин, освен един пациент с цироза, който получава 0,5 mg. Четирикратно намаляване на колхициновия клирънс се наблюдава при пациенти с бъбречни нарушения, в сравнение с тези с нормална бъбречна функция ($0,168 \pm 0,063$ l/h/kg спрямо $0,727 \pm 0,110$ l/h/kg). Полуживотът е бил $18,8 \pm 1,2$ часа за пациенти с остри бъбречни нарушения и $4,4 \pm 1,0$ часа за тези с нормална бъбречна функция. Обемът на разпределение е бил сходен в различните групи. Пациентите с цироза са имали десетократно по-нисък клирънс в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция.

Педиатрична популация

Няма фармакокинетични данни за деца.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Генотоксичност



В едно проучване чрез бактериален тест е доказано, че колхицин има лек мутагенен ефект. Въпреки това други два бактериални теста и тест при *Drosophila melanogaster* показват, че колхицин не е мутагенен.

Тестовите са показали, че колхицин индуцира хромозомни аберации и микроядра и причинява нарушения в ДНК.

Тератогенност

Тестове при животни са показали, че колхицин е тератогенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза

Лактоза монихидрат

Кросповидон

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза

Полиетилен гликол 8000

Талк

Титанов диоксид

Железен оксид, червен

Железен оксид, жълт

Железен оксид, черен

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

Опаковката за таблетки може да бъде използвана до 100 дни след първоначално отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява при температури над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

HDPE опаковка за таблетки с капачка защитена от деца, съдържаща 100 филмирани таблетки и сушител от силикагел.

Блистери от непрозрачен бял PVC/PVdC филм и 25µ Al фолио.

Опаковката съдържа 20, 30, 40, 50, 60 или 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ЕКОФАРМ ГРУП АД
ул. Атанас Дуков №29, ет. 3,
1407 София, България
тел.: (02) 906 90 70
факс: (02) 906 90 71

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20200133

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 07 август 2020 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

