

Dôležité upozornenie!

Vzhľadom na úzke terapeutické rozmedzie kolchicínu sa maximálna odporúčaná dávka nesmie prekročiť. Predávkovanie, vrátane ignorovania interakcií, môže viesť k smrteľnej, veľmi bolestivej a nezvratnej otrave s fatálnym koncom. Pozri časti 4.4, 4.5, 4.8 a 4.9 tohto súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Liek sa musí pred použitím a po použití uchovávať mimo dosahu iných osôb.

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Colchicine IASIS 0,25 mg/ml perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý 1 ml perorálneho roztoku obsahuje 0,25 mg kolchicínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Colchicine IASIS obsahuje 2 mg/ml sodnej soli metyl-parahydroxybenzoátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Colchicine IASIS je číra, bezfarebná až takmer bezfarebná kvapalina bez viditeľných cudzích častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Colchicine IASIS je indikovaný dospelým na:

- liečbu akútnej dny
- profylaxiu záchvatu dny počas začatia liečby znižujúcej hladinu urátu
- liečbu akútnej a rekurentnej perikarditídy ako doplnok k liečbe aspirínom/NSAID

Dospelí a pediatriká populácia

Colchicine IASIS je indikovaný pri familiárnej stredomorskej horúčke (*Familial Mediterranean Fever*, FMF) na profylaxiu záchvatov a prevenciu amyloidózy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie je:

- *Liečba akútneho záchvatu dny*
2 až 3-krát denne 0,5 mg (2 ml perorálneho roztoku) užívaného prípadne pred začiatočnou dávkou 1 mg (4 ml perorálneho roztoku). Liečba sa má ukončiť až po odoznení akútneho záchvatu alebo skôr v prípade gastrointestinálnych príznakov a nezlepšenia po 2 až 3 dňoch.

V rámci liečby sa nemá užívať viac ako 6 mg (24 ml perorálneho roztoku). Po ukončení jedného cyklu liečby sa nemá začať ďalší cyklus najmenej 3 dni (72 hodín).

Ak sa objaví hnačka alebo vracanie, Colchicine IASIS sa má okamžite vysadiť, pretože môže ísť o prvé prejavy intoxikácie.

- *Profylaxia záchvatu dny*

0,5 – 1 mg (2 – 4 ml perorálneho roztoku) denne (užiť večer).

- *Liečba akútnej a rekurentnej perikarditídy*

0,5 mg (2 ml perorálneho roztoku) jedenkrát denne u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 70 kg alebo u pacientov netolerujúcich vyššie dávky.

0,5 mg (2 ml perorálneho roztoku) dvakrát denne u pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou ako 70 kg.

V liečbe sa má pokračovať 3 mesiace pri akútnej perikarditíde a 6 mesiacov pri rekurentnej perikarditíde.

- *Familiárna stredomorská horúčka*

Dospelí

Dávka sa môže podať ako jednorazová dávka alebo sa dávky vyššie ako 1 mg (4 ml perorálneho roztoku) denne môžu rozdeliť a podať dvakrát denne.

Dávka kolchicínu sa má zvyšovať postupne až do maximálnej dávky 3 mg (12 ml perorálneho roztoku) denne na kontrolu ochorenia u pacientov, ktorí klinicky nereagujú na štandardné dávkovanie. Každé zvýšenie dennej dávky sa má starostlivo sledovať z hľadiska nežiaducich účinkov.

V prípade poruchy funkcie obličiek alebo pečene je potrebné pozorné sledovanie. U týchto pacientov sa má začiatočná dávka znížiť o 50 % (napr. ≤ 1 mg/deň, 4 ml perorálneho roztoku).

Pediatrická populácia

Colchicine IASIS sa má používať len na familiárnu stredomorskú horúčku u detí a dospelých.

Na pediatrické použitie sa má kolchicín predpisovať len pod dohľadom lekára špecialistu s potrebnými znalosťami a skúsenosťami.

Začiatočná dávka sa má podávať perorálne v závislosti od veku:

- 0,5 mg (2 ml perorálneho roztoku) denne u detí mladších ako 5 rokov
- 1 mg (4 ml perorálneho roztoku) denne u detí od 5 do 10 rokov
- 1,5 mg (6 ml perorálneho roztoku) denne u detí starších ako 10 rokov

U detí s amyloidnou nefropatiou môžu byť potrebné vyššie denné dávky až do 2 mg (8 ml perorálneho roztoku) denne.

Dávka kolchicínu sa má zvyšovať postupne (napr. 0,25 mg/stupeň) až do maximálnej dávky 2 mg/deň na kontrolu ochorenia u pacientov, ktorí klinicky nereagujú na štandardné dávkovanie. Každé zvýšenie dennej dávky sa má starostlivo sledovať z hľadiska nežiaducich účinkov.

Súbežná liečba inými liekmi

Ukázalo sa, že súbežná liečba kolchicínom s viacerými liekmi, väčšinou inhibítormi cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4)/P-glykoproteínu, zvyšuje riziko toxicity kolchicínu. Ak bol pacient súbežne liečený stredne silným alebo silným inhibítorom CYP3A4 alebo inhibítorom P-glykoproteínu, maximálna odporúčaná dávka perorálneho kolchicínu sa má znížiť a pacient sa má starostlivo sledovať kvôli nežiaducim účinkom kolchicínu.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek je dávka 0,5 mg (2 ml perorálneho roztoku) denne pri dne, akútnej a rekurentnej perikarditíde a začiatočná dávka sa má znížiť o 50 % (napr. ≤ 1 mg/deň) pri familiárnej stredomorskej horúčke.

Dávku je potrebné starostlivo sledovať kvôli nežiaducim účinkom kolchicínu.

Pacientom s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie obličiek sa nesmie podávať Colchicine IASIS

spolu so silnými inhibítormi P-glykoproteínu alebo silnými inhibítormi CYP3A4 (pozri časť 4.4).
V prípade závažnej poruchy funkcie obličiek pozri časť 4.3 Kontraindikácie.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene je dávka 0,5 mg (2 ml perorálneho roztoku) denne pri dne, akútnej a rekurentnej perikarditíde a začiatočná dávka sa má znížiť o 50 % (napr. ≤ 1 mg/deň) pri familiárnej stredomorskej horúčke.

Dávku je potrebné starostlivo sledovať kvôli nežiaducim účinkom kolchicínu.

Pacientom s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie pečene sa nesmie podávať Colchicine IASIS spolu so silnými inhibítormi P-glykoproteínu alebo silnými inhibítormi CYP3A4 (pozri časť 4.4).

V prípade závažnej poruchy funkcie pečene pozri časť 4.3 Kontraindikácie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Perorálny roztok sa má zvážiť najmä u detí mladších ako 1 rok.

S liekom sa dodáva odmerná perorálna striekačka a tlakový adaptér vo fľaši.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti s dyskráziou
- Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek
- Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kolchicín je potenciálne toxický, preto je dôležité neprekračovať dávku predpísanú lekárom špecialistom s potrebnými znalosťami a skúsenosťami. Kolchicín má úzke terapeutické okno. Podávanie sa má prerušiť, ak sa objavia toxické príznaky, ako je nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, hnačka.

Kolchicín sa nemá používať u pacientov s existujúcou dyskráziou, gastrointestinálnym ochorením, zvýšenou hladinou aminotransferáz, kreatinínu alebo troponínu, závažným ochorením pečene, myopatiou, bakteriálnou alebo neoplastickou perikarditídou, pretože sa zvyšuje riziko vzniku neuromuskulárnej toxicity.

Ak sa u pacientov objavia prejavy alebo príznaky, ktoré by mohli poukazovať na dyskráziu krvných buniek, ako je horúčka, stomatitída, bolesť hrdla alebo dlhotrvajúce krvácanie, liečba kolchicínom sa má okamžite prerušiť a má sa vykonať úplné hematologické vyšetrenie.

Opatrnosť sa odporúča v týchto prípadoch:

- Porucha funkcie pečene alebo obličiek
- Kardiovaskulárne ochorenie
- Gastrointestinálne poruchy
- Starší a oslabení pacienti
- Pacienti s abnormalitami v krvnom obraze
- Tehotné alebo dojčiace ženy

Kolchicín môže spôsobiť závažný útlm kostnej drene (agranulocytózu, aplastickú anémiu, trombocytopeniu). Zmena krvného obrazu môže byť postupná alebo veľmi náhla. Najmä aplastická anémia má vysokú mieru mortality. Je nevyhnutné vykonávať pravidelné kontroly krvného obrazu. Ak sa objavia kožné abnormality (petechie), má sa okamžite skontrolovať krvný obraz.

Inhibítory P-gp a/alebo silné inhibítory CYP3A4

Makrolidy, inhibítory CYP3A4, cyklosporín, inhibítory HIV proteázy, blokátory kalciových kanálov a statíny môžu spôsobiť klinicky významné interakcie s kolchicínom, ktoré môžu viesť k toxicite vyvolanej kolchicínom (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie s inhibítormi P-gp a/alebo silnými inhibítormi CYP3A4 zvýši expozíciu kolchicínu, čo môže viesť k toxicite vyvolanej kolchicínom vrátane úmrtia.

Ak sa u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo pečene vyžaduje liečba inhibítorom P-gp alebo silným inhibítorom CYP3A4, odporúča sa znížiť dávku kolchicínu (pozri časti 4.2 a 4.5) a pacienti majú byť starostlivo sledovaní z hľadiska nežiaducich účinkov kolchicínu.

Inhibítory P-gp a/alebo silné inhibítory CYP3A4 a funkcia obličiek/pečene

Ak je to možné, u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene je potrebné vyhnúť sa kombinovanému použitiu kolchicínu a inhibítorov P-gp a/alebo silných inhibítorov CYP3A4, pretože môže byť ťažké predpovedať a kontrolovať systémovú expozíciu kolchicínu. V týchto výnimočných prípadoch, kde sa pokračovanie v liečbe kolchicínom pri nasadení inhibítorov P-gp a/alebo silných inhibítorov CYP3A4 považuje za prínosné napriek potenciálnemu riziku predávkovania, sa má výrazne znížiť dávka kolchicínu a vykonávať pozorné klinické sledovanie.

Dlhodobé použitie kolchicínu môže byť spojené s nedostatkom vitamínu B12.

V prípade, že sa kolchicín používa na liečbu akútnej dny alebo na profylaxiu záchvatu dny počas začatia liečby znižujúcej hladinu urátu

Pacienti majú byť dôkladne informovaní o potenciálnom riziku možného tehotenstva a o účinných antikoncepčných opatreniach, ktoré treba dodržiavať. Pacientky majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby kolchicínom a najmenej tri mesiace po jej ukončení (pozri časť 4.6). Na základe obáv z možného poškodenia spermií (pozri časť 5.3) pacienti mužského pohlavia nemajú splodiť dieťa počas liečby kolchicínom a najmenej 6 mesiacov po jej ukončení (pozri časť 4.6).

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje o dlhodobej bezpečnosti u pediatrických pacientov. Použitie kolchicínu u detí je primárne indikované pri familiárnej stredomorskej horúčke. Bezpečnosť a účinnosť u pediatrických pacientov neboli stanovené pre indikácie akútna dna, profylaxia záchvatu dny a akútna/rekurentná perikarditída.

Ďalšie upozornenia

Údaje z klinických skúšaní preukázali trend zvýšeného rizika nekardiovaskulárnych úmrtí u pacientov liečených kolchicínom. Medzi liečbou kolchicínom a nekardiovaskulárnymi úmrtiami nie je jasná súvislosť, napriek tomu sa má u pacientov liečených kolchicínom s chronickou koronárnou chorobou a s komorbiditami, ktoré môžu byť základom potenciálnych príčin mortality, postupovať opatrne. Vždy sa majú zvážiť potenciálne prínosy a riziká a pacienti majú byť starostlivo sledovaní kvôli akýmkoľvek prejavom alebo príznakom toxicity.

Colchicine IASIS obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 1 ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Colchicine IASIS obsahuje sodnú soľ metyl-parahydroxybenzoátu

Tento liek obsahuje 2 mg sodnej soli metyl-parahydroxybenzoátu v 1 ml.
Môže vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie s inými liekmi nie sú alebo sú len veľmi málo zdokumentované. Vzhľadom na charakter nežiaducich účinkov sa odporúča opatrnosť pri súbežnom podávaní liekov, ktoré môžu ovplyvniť krvný obraz alebo mať negatívny vplyv na funkciu pečene a/alebo obličiek.

Okrem toho látky ako cimetidín a tolbutamid môžu znižovať metabolizmus kolchicínu, a tým zvyšovať plazmatické hladiny kolchicínu.

Kolchicín je substrátom pre CYP3A4 aj pre transportný proteín P-gp. V prítomnosti inhibítorov CYP3A4 alebo P-gp sa môžu koncentrácie kolchicínu v krvi zvýšiť.

Toxicita, vrátane fatálnych prípadov, bola hlásená pri súbežnom použití inhibítorov, ako sú makrolidy (klaritromycín a erytromycín), cyklosporín, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, inhibítory HIV proteázy, antagonisty vápnikových kanálov, ako sú verapamil a diltiazem. Bolo hlásené, že súbežné podávanie azitromycínu s kolchicínom vedie k zvýšeniu sérovej hladiny kolchicínu. Počas liečby azitromycínom a po jej ukončení sa vyžaduje klinické sledovanie a prípadne sledovanie sérovej hladiny kolchicínu (pozri časť 4.4).

Grapefruitová šťava môže zvýšiť plazmatickú hladinu kolchicínu. Grapefruitová šťava sa preto nemá užívať spolu s kolchicínom.

Ak sa u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo pečene vyžaduje liečba inhibítorom P-gp (napr. cyklosporín, verapamil alebo chinidín) alebo silným inhibítorom CYP3A4 (napr. ritonavir, atazanavir, indinavir, klaritromycín, telitromycín, itraconazol alebo ketokonazol), môže byť potrebná úprava dávky kolchicínu. Súbežnému použitiu takýchto inhibítorov a kolchicínu sa treba vyhnúť u pacientov s poškodením obličiek alebo pečene (pozri časť 4.4).

Môže byť vyvolaná reverzibilná malabsorpcia kyanokobalamínu (vitamínu B12) v dôsledku zmenenej funkcie črevnej sliznice.

Kombinácia kolchicínu so statínmi, fibrátmi, cyklosporínom alebo digoxínom zvyšuje riziko myopatie a rabdomyolózy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Výskum na zvieratách preukázal, že podávanie kolchicínu môže negatívne ovplyvniť spermatogézu (pozri časť 5.3). Z literatúry sú známe zriedkavé prípady reverzibilnej oligospermie a azospermie u mužov.

V prípade, že sa kolchicín používa na liečbu FMF

Keďže priebeh FMF bez liečby môže tiež viesť k infertilite, použitie kolchicínu sa má posúdiť v porovnaní s možnými rizikami a možno o ňom uvažovať, ak je klinicky potrebné.

V prípade, že sa kolchicín používa na liečbu akútnej dny alebo na profylaxiu záchvatu dny počas začatia liečby znižujúcej hladinu urátu

Pacienti mužského pohlavia nemajú splodiť dieťa počas liečby kolchicínom a najmenej 6 mesiacov po jej ukončení (pozri časť 4.4). Ak napriek tomu dôjde počas tohto obdobia k otehotneniu, má sa nariadiť genetické poradenstvo.

Gravidita

Štúdie na zvieratách poukazujú na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

V prípade, že sa kolchicín používa na liečbu FMF

Primerané množstvo údajov o gravidných ženách s FMF nenaznačuje malformačnú ani fetó-/neonatálnu toxicitu kolchicínu. Keďže priebeh FMF bez liečby môže tiež negatívne ovplyvniť graviditu, použitie kolchicínu počas gravidity sa má posúdiť v porovnaní s možnými rizikami a možno o ňom uvažovať, ak je klinicky potrebné.

V prípade, že sa kolchicín používa na liečbu akútnej dny alebo na profylaxiu záchvatu dny počas začatia liečby znižujúcej hladinu urátu

Údaje o použití kolchicínu u gravidných žien s dnou sú obmedzené. V rámci preventívnych opatrení je potrebné vyhnúť sa použitiu kolchicínu v tejto populácii pacientov a u žien vo fertilnom veku, ktoré

nepoužívajú účinnú antikoncepciu, a môže sa zväziť len vtedy, ak nie je možné aplikovať iné možnosti liečby vrátane NSAID a glukokortikoidov. Pacientky musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby kolchicínom a najmenej tri mesiace po jej ukončení (pozri časť 4.4). Ak napriek tomu dôjde počas tohto obdobia k otehotneniu, má sa nariadiť genetické poradenstvo.

Dojčenie

Kolchicín/metabolity boli zistené u dojčených novorodencov/dojčiat liečených žien. Nie sú k dispozícii dostatočné informácie o účinkoch kolchicínu u novorodencov/dojčiat. Kolchicín sa nemá používať u dojčiacich žien s dnou. U dojčiacich matiek s FMF sa musí urobiť rozhodnutie, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/zdržať sa liečby kolchicínom, pričom sa zohľadní prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve kolchicínu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Treba však vziať do úvahy možnú ospalosť a závraty.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie v tabuľke podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Vzhľadom k tomu, že tieto reakcie sú hlásené dobrovoľne z populácie neurčitej veľkosti, nie je vždy možné spoľahlivo odhadnúť ich frekvenciu alebo stanoviť príčinnú súvislosť s expozíciou lieku.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neznáme	Útlm kostnej drene s agranulocytózou, aplastickou anémiou, pancytopeniou, neutropéniou, trombocytopeniou, leukopéniou
Poruchy nervového systému	Neznáme	Periférna neuritída, neuropatia
Gastrointestinálne poruchy	Časté	Bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie, hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Neznáme	Hepatotoxicita, zvýšená hladina transamináz
Poruchy obličiek a močových ciest	Neznáme	Porucha funkcie obličiek
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Neznáme	Alopécia, vyrážka
	Zriedkavé	Žihľavka, makulopapulárna vyrážka, erytém, edém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Neznáme	Myopatia, rabdomyolýza, svalová slabosť
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Zriedkavé	Amenorea, dysmenorea, oligospermia, azoospermia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Neznáme	Faryngolaryngeálna bolesť

Poruchy metabolismu a výživy	Neznáme	Nedostatok vitamínu B12
------------------------------	---------	-------------------------

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje o dlhodobej bezpečnosti u pediatrických pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Kolchicín má úzke terapeutické okno a pri predávkovaní je extrémne toxický. Pacienti, u ktorých je mimoriadne riziko toxicity, sú pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene, s gastrointestinálnym alebo srdcovým ochorením a pacienti vo veľmi vysokom veku. Po predávkovaní kolchicínom majú byť všetci pacienti odoslaní na okamžité lekárske vyšetrenie, a to aj v prípade absencie prvých príznakov.

Klinické:

Príznaky akútneho predávkovania môžu byť oneskorené (v priemere 3 hodiny): nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, hemoragická gastroenteritída, deplécia objemu, abnormality elektrolytov, leukocytóza, v závažných prípadoch hypotenzia. Druhá fáza so život ohrozujúcimi komplikáciami nastáva 24 až 72 hodín po podaní lieku: multisystémová dysfunkcia orgánov, akútne zlyhanie obličiek, zmätenosť, kóma, vzostupná periférna motorická a senzorická neuropatia, myokardiálna depresia, pancytopénia, dysrytmie, respiračné zlyhanie, konzumpčná koagulopatia. Smrť je zvyčajne dôsledkom útlu dýchania a kardiovaskulárneho kolapsu. Ak pacient prežije, zotavenie môže byť sprevádzané opätovnou leukocytózou a reverzibilnou alopeciou, ktorá začína približne týždeň po prvom požití.

Liečba:

K dispozícii nie je žiadne antidotum.

Eliminácia toxínov výplachom žalúdka do jednej hodiny po akútnej otrave.

Zvážte perorálne podanie aktívneho uhlia u dospelých, ktorí požili viac ako 0,1 mg/kg telesnej hmotnosti do 1 hodiny od užitia a u detí, ktoré požili akékoľvek množstvo do 1 hodiny od užitia. Hemodialýza nie je účinná (vysoký zdanlivý distribučný objem). Pozorné klinické a biologické sledovanie v nemocničnom prostredí.

Symptomatická a podporná liečba: kontrola dýchania, udržiavanie krvného tlaku a cirkulácie, úprava nerovnováhy tekutín a elektrolytov.

Letálna dávka sa výrazne líši (7 – 65 mg v jednej dávke), u dospelých je to však zvyčajne približne 20 mg.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiuratiká; liečivá neovplyvňujúce metabolismus kyseliny močovej
ATC kód: M04AC01

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku kolchicínu pri liečbe dny nie je úplne známy. Kryštály urátu sú fagocytované leukocyty. Tým sa uvoľňujú zápalové faktory. Kolchicín tieto procesy inhibuje. K účinku kolchicínu by mohli prispievať aj ďalšie jeho vlastnosti, napríklad interakcia s mikrotubulmi.

Nástup účinku je približne 12 hodín po perorálnom podaní a maximálny účinok sa objavuje po 1 až 2 dňoch.

Farmakodynamické účinky

Zistilo sa, že kolchicín má selektívny účinok pri potláčaní produkcie superoxidového aniónu indukovaného kryštálmi MSU (*monosodium urate*, urát sodný) v ľudských neutrofiloch *in vitro*.

Okrem toho kolchicín inhibuje deformovateľnosť a pohyblivosť ľudských neutrofilov v uzavretých priestoroch, čo je rozhodujúce pre extravazáciu neutrofilov počas zápalu.

Korelácia inhibície polymerizácie mikrotubulov s účinkami na tieto vyššie uvedené dráhy podporuje inhibíciu polymerizácie mikrotubulov kolchicínom a jeho účinky na nadväzujúce dráhy ako primárny cieľ v mechanizme účinku tejto molekuly pri liečbe dny.

Farmakodynamika kolchicínu v prevencii kardiovaskulárnych príhod nebola jasne objasnená.

Predchádzajúce mechanistické a predklinické štúdie odhalili protizápalové a imunomodulačné účinky kolchicínu, ktoré sa prejavujú prostredníctvom jeho hlavného mechanizmu inhibície polymerizácie mikrotubulov, pozorovali sa však aj ďalšie pleiotropné účinky prospešné pre kardiovaskulárny systém, ako je inhibícia agregácie trombocytov a potlačenie proliferácie endotelu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Akútna a rekurentná perikarditída

Vykonala sa prospektívna, randomizovaná, otvorená štúdia [COPE] s cieľom overiť bezpečnosť a účinnosť kolchicínu ako doplnku ku konvenčnej liečbe pri liečbe prvej epizódy akútnej perikarditídy.

Celkovo 120 pacientov s prvou epizódou akútnej perikarditídy bolo náhodne rozdelených na konvenčnú liečbu aspirínom alebo konvenčnú liečbu plus kolchicín 1,0 až 2,0 mg v prvý deň a následne 0,5 až 1,0 mg/deň počas 3 mesiacov. Kolchicín plus konvenčná liečba významne znížili mieru recidívy (miera recidívy po 18 mesiacoch bola 10,7 % oproti 32,3 %, $P = 0,004$) a pretrvávanie symptómov po 72 hodinách (11,7 % oproti 36,7 %, $P = 0,003$).

Ďalšia prospektívna, randomizovaná, otvorená štúdia s paralelnými skupinami [CORE] sa použila aj na skúmanie bezpečnosti a účinnosti liečby kolchicínom ako doplnku ku konvenčnej liečbe pri prvej epizóde rekurentnej perikarditídy. Osemdesiatštyri po sebe nasledujúcich pacientov s prvou epizódou rekurentnej perikarditídy bolo náhodne rozdelených na konvenčnú liečbu samotným aspirínom alebo konvenčnú liečbu plus kolchicín (1,0 – 2,0 mg v prvý deň a následne 0,5 – 1,0 mg/deň počas 6 mesiacov). Počas 20-mesačného priemerného následného sledovania liečba kolchicínom významne znížila mieru recidívy (aktuálne miery po 18 mesiacoch boli 24,0 % oproti 50,6 %, $P = 0,02$) a pretrvávanie symptómov po 72 hodinách (10 % oproti 31 %, $P = 0,03$).

V tretej prospektívnej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej multicentrickej štúdii [CORP] sa hodnotila aj účinnosť a bezpečnosť kolchicínu pri sekundárnej prevencii rekurentnej perikarditídy. Okrem konvenčnej liečby bolo 120 pacientom s prvou recidívou perikarditídy náhodne pridelené buď placebo alebo kolchicín v dávke 1,0 až 2,0 mg v prvý deň a následne v udržiavacej dávke 0,5 až 1,0 mg/deň počas 6 mesiacov. Po 18 mesiacoch následného sledovania bola miera recidívy 24 % v skupine s kolchicínom a 55 % v skupine s placebom (zníženie absolútneho rizika 0,31, zníženie relatívneho rizika 0,56). Kolchicín znížil pretrvávanie príznakov po 72 hodinách (zníženie absolútneho rizika 0,30, zníženie relatívneho rizika 0,56) a priemerný počet recidív, zvýšil mieru remisie po 1 týždni a predĺžil čas do následnej recidívy.

Uskutočnila sa aj multicentrická, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná randomizovaná štúdia u 240 dospelých pacientov s prvou epizódou akútnej perikarditídy s cieľom posúdiť použitie kolchicínu počas prvého záchvatu akútnej perikarditídy a pri prevencii rekurentných príznakov. V tejto štúdii pacienti dostávali konvenčnú liečbu s kolchicínom alebo bez neho (0,5 – 1 mg/deň počas 3 mesiacov, 0,5 mg dvakrát denne u pacientov s hmotnosťou > 70 kg alebo 0,5 mg raz denne u pacientov s hmotnosťou ≤ 70 kg). Primárny výsledok štúdie, ktorým bola neustupujúca alebo rekurentná perikarditída, sa vyskytol u 20 pacientov (16,7 %) v skupine s kolchicínom a u 45 pacientov (37,5 %) v skupine s placebom (zníženie relatívneho rizika v skupine s kolchicínom: 0,56). Kolchicín znížil mieru pretrvávania príznakov po 72 hodinách (19,2 % oproti 40,0 %, $P = 0,001$), počet recidív na pacienta (0,21 oproti 0,52, $P = 0,001$) a mieru hospitalizácie (5,0 % oproti 14,2 %, $P = 0,02$). Kolchicín tiež zlepšil mieru remisie po 1 týždni (85,0 % oproti 58,3 %, $P < 0,001$).

V následnej multicentrickej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej randomizovanej štúdii [CORP-2] hodnotiacej účinnosť a bezpečnosť kolchicínu (0,5 mg dvakrát denne u pacientov

s hmotnosťou > 70 kg alebo 0,5 mg raz denne u pacientov s hmotnosťou ≤ 70 kg počas 6 mesiacov ako doplnok ku konvenčnej liečbe) pri liečbe viacnásobných recidív perikarditídy u 240 dospelých bol podiel pacientov, u ktorých sa perikarditída opätovne vrátila, 26 (21,6 %) zo 120 v skupine s kolchicínom a 51 (42,5 %) zo 120 v skupine s placebom (relatívne riziko: 0,49, P = 0,0009).

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje o dlhodobej bezpečnosti u pediatrických pacientov. Použitie kolchicínu u detí je obmedzené na indikáciu FMF.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Kolchicín sa po perorálnom podaní rýchlo a takmer úplne absorbuje. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu zvyčajne po 30 až 120 minútach.

Distribúcia

Približne 40 % kolchicínu sa viaže na albumín. 30 % dostupného kolchicínu sa distribuuje do gastrointestinálneho traktu, svalov, srdca, sleziny a bielych krviniek. Kolchicín sa akumuluje v leukocytoch.

Eliminácia

Kolchicín sa čiastočne metabolizuje v pečeni a potom čiastočne prostredníctvom žlče. Vo veľkej miere (80 %) sa vylučuje v nezmenenej forme a vo forme metabolitov v stolici. 10 – 20 % sa vylučuje močom. Plazmatický polčas je 30 – 60 minút a približne 60 hodín v leukocytoch.

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne farmakokinetické údaje u detí.

Kolchicín a/alebo jeho metabolity boli zistené u dojčených novorodencov/dojčiat žien liečených kolchicínom.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Kolchicín spôsobuje poškodenie DNA *in vitro* a boli pozorované chromozomálne aberácie *in vivo*. Z vlastného predklinického výskumu nie sú k dispozícii žiadne údaje o toxicite.

Štúdie na zvieratách preukázali, že narušenie tvorby mikrotubulov vyvolané kolchicínom má vplyv na meiózu a mitózu. Po expozícii kolchicínu sa u samcov preukázal znížený počet spermií a spermatické bunky s abnormálnou morfológiou. Dávky použité v týchto štúdiách boli podstatne vyššie ako dávky predpísané na použitie u pacientov. Vysoké dávky kolchicínu môžu spôsobiť teratogenitu a embryotoxicitu u myší, potkanov a králikov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Sodná soľ metyl-parahydroxybenzoátu (E 219)

Kyselina citrónová

Citrónan sodný

Sukralóza

Glycerol (E 422)

Pomarančová príchuť [aromatická prísada, prírodná aromatická látka, 1,2-propylénglykol (E 1520), alfa-tokoferol (E 307)]

Čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Čas použiteľnosti po prvom otvorení fľaše: 3 mesiace.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Colchicine IASIS 0,25 mg/ml perorálny roztok je dostupný vo:
fľaši z jantárového skla (typ III) s objemom 60 alebo 75 ml perorálneho roztoku, uzavretej detským bezpečnostným plastovým uzáverom odolným proti neoprávnenej manipulácii, s adaptérom na striekačku a plastovou dávkovacou striekačkou s objemom 5 ml (so stupnicou po 0,1 ml).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Pokyny na použitie

1. Fľašu dobre pretrepte a uistite sa, že uzáver je pevne nasadený na fľaši.



Odstráňte uzáver.

2. Poznámka: Uzáver ponechajte nablízku, aby ste fľašu po každom použití uzavreli.

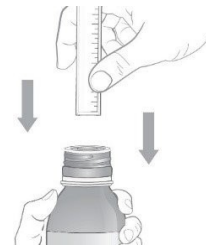


3. Uistite sa, že plastový adaptér je umiestnený v hrdle fľaše.
Poznámka: Adaptér musí vždy zostať vo fľaši.



4. Vezmite striekačku a skontrolujte, či je piest úplne dole.

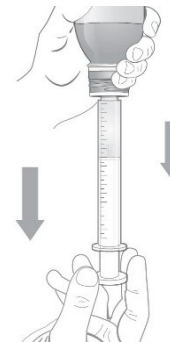
5. Držte fľašu vo zvislej polohe a perorálnu striekačku pevne zasunúte do plastového adaptéra.



6. Otočte celú fľašu so striekačkou hore dnom.



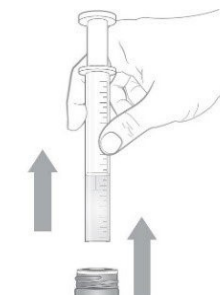
7. Pomaly potiahnite piest úplne nadol, aby sa striekačka naplnila liekom. Zatlačte piest úplne späť nahor, aby ste odstránili všetky veľké vzduchové bubliny, ktoré môžu byť zachytené vnútri perorálnej striekačky.



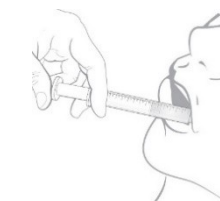
8. Potom pomaly potiahnite piest späť na objem, ktorý potrebujete pre dávku.



9. Otočte celú fľašu so striekačkou správnou stranou nahor a vyberte striekačku z fľaše.



10. Dávka lieku sa teraz môže prehltnúť priamo z perorálnej striekačky. Dbajte na to, aby ste sedeli vzpriamene, a piest sa musí stláčať pomaly, aby ste dokázali dávku prehltnúť.



11. Po použití opäť nasadíte detský bezpečnostný uzáver na fľašu a adaptér ponechajte na mieste.



12. Čistenie: Po použití vyberte piest a opláchnite telo aj piest vodou z vodovodu a utrite ich suchým, čistým papierovým obrúskom alebo papierom.



7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

IASIS PHARMA
137 Filis Avenue
134 51 Kamatero, Attiki
Grécko
tel.: +30 210 2311031

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

29/0299/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2025