

Atenționare importantă!

Din cauza spectrului terapeutic îngust al colchicinei, nu depășiți doza maximă recomandată. Supradozarea, inclusiv ignorarea interacțiunilor, poate provoca intoxicație letală, foarte dureroasă și ireversibilă, cu urmări letale.

Consultați pct 4.4, 4.5, 4.8 și 4.9 ale acestui RCP.

Acest medicament, înainte și după utilizare, nu trebuie lăsat la îndemâna altor persoane.

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Colchicină IASIS 0,25 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare 1 ml de soluție orală conține colchicină 0,25 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Colchicină IASIS 0,25 mg/ml soluție orală conține parahidroxibenzoat de metil sodic 2 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală.

Colchicină IASIS 0,25 mg/ml soluție orală este o soluție limpede, incoloră până la aproape incoloră, fără particule străine vizibile.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Colchicină IASIS 0,25 mg/ml soluție orală este indicată la adulți pentru:

- tratamentul gutei acute
- prevenirea crizelor de gută din perioada de inițiere a tratamentului de scădere a uraților
- tratamentul pericarditei acute și recurente, ca adjuvant al terapiei cu aspirină/AINS.

Adulți și copii

Colchicină IASIS 0,25 mg/ml soluție orală este indicată în Febra Mediteraneană Familială pentru profilaxia crizelor și prevenția amiloidozei.

4.2 Doze și mod de administrare**Doze**

Doza recomandată este:

- *Tratamentul crizelor de gută*

2 - 3 ori pe zi 0,5 mg (2 mL soluție orală), precedată, posibil, de o doză inițială de 1 mg (4 mL soluție orală). Tratamentul se continuă până la remiterea crizei acute, sau mai devreme în cazul apariției simptomelor gastrointestinale și lipsei ameliorării după 2 sau 3 zile.

Doza pe cură de tratament nu trebuie să depășească 6 mg (24 mL soluție orală). După terminarea unei cure, o nouă cură trebuie inițiată după cel puțin 3 zile (72 ore).

Dacă apar diareea, vărsăturile, tratamentul cu Colchicină IASIS 0,25 mg/ml soluție orală trebuie oprit imediat, deoarece acestea ar putea fi primele semne de intoxicație.

- *Profilaxia crizei gutoase*

0,5 – 1 mg (2 – 4 mL soluție orală) pe zi (administrată seara).

- *Tratamentul pericarditei acute și recurente*

0,5 mg (2 mL soluție orală) o dată pe zi la pacienții cu greutate corporală sub 70 de kg sau la pacienții cu intoleranță la doze mai mari.

0,5 mg (2 mL soluție orală) de două ori pe zi la pacienții cu greutate corporală peste 70 de kg.

Durata tratamentului este de 3 luni în pericardita acută și de 6 luni în pericardita recurentă.

- *Febra Mediteraneană Familială*

Adulți

Doza poate fi administrată ca doză unică, sau dacă dozele sunt mai mari de 1 mg (4 mL soluție orală) pe zi, se pot diviza în 2 prize zilnice.

Creșterea dozei de colchicină se face treptat până la maximum 3 mg (12 mL soluție orală) pe zi, pentru a putea controla boala la pacienții care nu au un răspuns clinic la dozele standard. Orice creștere a dozei zilnice trebuie atent monitorizată pentru reacțiile adverse.

Monitorizarea atentă este necesară în cazul afectării funcției renale sau hepatice. La acești pacienți, doza inițială trebuie redusă cu 50% (de exemplu ≤ 1 mg/zi, 4 mL soluție orală).

Populație pediatrică

Colchicină IASIS 0,25 mg/ml soluție orală se utilizează la copii și adolescenți numai pentru tratamentul Febrei Mediteraneene Familiale.

Pentru uz pediatric, colchicina se prescrie numai sub supravegherea unui medic specialist care are cunoștințele și experiența necesare.

Doza inițială se administrează pe cale orală, în funcție de vârstă:

- 0,5 mg (2 mL soluție orală) pe zi la copii cu vârsta sub 5 ani
- 1 mg (4 mL soluție orală) pe zi la copii cu vârsta între 5 și 10 ani
- 1,5 mg (6 mL soluție orală) pe zi la copii cu vârsta peste 10 ani

La copii și adolescenți cu nefropatie amiloidă, ar putea fi necesare doze mai mari, până la 2 mg (8 mL soluție orală) pe zi.

Creșterea dozei de colchicină se face treptat (de exemplu cu câte 0,25 mg) până la maximum 2 mg pe zi, pentru a putea controla boala la pacienții care nu au un răspuns clinic la dozele standard. Orice creștere a dozei zilnice trebuie atent monitorizată pentru reacțiile adverse.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Administrarea concomitentă a colchicinei cu alte medicamente, în special inhibitori ai citocromului P450 3A4 (CYP3A4)/P-glicoproteina, s-a dovedit a crește riscul de toxicitate al colchicinei. Dacă pacientul a primit concomitant tratament cu un inhibitor moderat sau potent al CYP3A4 sau cu un inhibitor al P-glicoproteinei, doza maximă recomandată de colchicină trebuie scăzută și monitorizate atent reacțiile adverse.

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, doza este de 0,5 mg (2 mL soluție orală) pe zi în gută, pericardita acută și recurentă, iar doza inițială trebuie redusă cu 50% (de exemplu ≤ 1 mg/zi) în Febra

Mediteraneană Familială.

Doza trebuie atent monitorizată pentru reacțiile adverse ale colchicinei.

La pacienții cu orice grad de insuficiență renală nu se administrează Colchicină IASIS 0,25 mg/ml soluție orală în asociere cu inhibitori puternici de P-glicoproteină sau inhibitori puternici de CYP3A4 (vezi pct. 4.4).

Pentru insuficiența renală severă, vezi pct. 4.3 Contraindicații.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată, doza este de 0,5 mg (2 mL soluție orală) pe zi în gută, pericardita acută și recurentă, iar doza inițială trebuie redusă cu 50% (de exemplu ≤ 1 mg/zi) în Febra Mediteraneană Familială.

Doza trebuie atent monitorizată pentru reacțiile adverse ale colchicinei.

La pacienții cu orice grad de insuficiență hepatică nu se administrează Colchicină IASIS 0,25 mg/ml soluție orală în asociere cu inhibitori puternici de P-glicoproteină sau inhibitori puternici de CYP3A4 (vezi pct. 4.4).

Pentru insuficiența hepatică severă, vezi pct. 4.3 Contraindicații.

Mod de administrare

Administrare orală.

Soluția orală trebuie avută în vedere mai ales pentru copiii sub 1 an.

Medicamentul este prevăzut cu o seringă gradată și un aplicator.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienții cu discrazie sanguină
- Pacienții cu insuficiență renală severă
- Pacienții cu insuficiență hepatică severă

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Colchicina are potențial toxic de aceea este important să nu se depășească doza prescrisă de un medic specialist care are cunoștințele și experiența necesare. Colchicina are un spectru terapeutic restrâns. Administrarea trebuie întreruptă dacă apar simptome de toxicitate cum ar fi greață, vărsături, durere abdominală, diaree.

Nu se utilizează colchicina la pacienții cu afecțiuni pre-existente ca discrazia sanguină, boli gastrointestinale, valori crescute ale transaminazelor, creatininei sau troponinei, afecțiuni hepatice severe, miopatie, pericardită bacteriană sau neoplazică, din cauza riscului crescut de a dezvolta toxicitate neuromusculară.

Dacă pacienții prezintă semne și simptome care pot indica o discrazie a celulelor sanguine, cum ar fi febră, stomatită, dureri în gât, hemoragii prelungite, tratamentul cu colchicină trebuie întrerupt imediat și efectuată o investigație hematologică completă.

Se recomandă precauție în caz de:

- Insuficiență hepatică și renală
- Boli cardiovasculare
- Afecțiuni gastrointestinale
- Pacienți vârstnici și tărâți
- Pacienți cu hemoleucograma modificată
- Femei gravide și care alăptează

Colchicina poate provoca deprimarea severă a măduvei osoase (agranulocitoză, anemie aplastică, trombocitopenie). Modificările hemoleucogramei pot să fie graduale sau rapide. Anemia aplastică are o rată mare de mortalitate. Este esențială verificarea periodică a hemoleucogramei. În cazul apariției modificărilor cutanate (peteșilor) se verifică imediat hemoleucograma.

Inhibitorii P-gp și/sau inhibitorii puternici de CYP3A4

Macrolidele, inhibitorii de CYP3A4, ciclosporina, inhibitorii proteazei HIV, blocații canalelor de calciu și statinele pot produce interacțiuni semnificative clinic cu colchicina, ceea ce poate duce la toxicitate indusă de colchicină (vezi pct. 4.5).

Co-administrarea cu inhibitori de P-gp și/sau inhibitori puternici de CYP3A4 va crește expunerea la colchicină, ceea ce poate duce la toxicitate indusă de colchicină, inclusiv deces.

Dacă este necesar tratamentul cu inhibitor P-gp sau inhibitor puternic de CYP3A4 la pacienți cu funcție renală și hepatică normală, se recomandă scăderea dozei de colchicină (vezi pct. 4.2 și 4.5) iar pacienții trebuie atenți monitorizați pentru reacțiile adverse ale colchicinei.

Inhibitorii de P-gp și/sau inhibitorii puternici de CYP3A4 și funcția renală/hepatică

La pacienții cu insuficiență a funcției hepatice sau renale, se evită, ori de câte ori este posibil, utilizarea combinată a colchicinei cu inhibitorii de P-gp și/sau inhibitorii puternici, deoarece este dificil de prevăzut și de controlat expunerea sistemică la colchicină. În cazurile excepționale când continuarea colchicinei după inițierea cu inhibitorii de P-gp și/sau inhibitorii puternici de CYP3A4 se consideră a fi benefică, în ciuda potențialului risc de supradozare, trebuie aplicată o reducere semnificativă a dozei de colchicină și monitorizare clinică atentă.

Utilizarea pe termen lung a colchicinei se poate asocia cu deficitul de vitamina B12.

În cazul utilizării colchicinei pentru tratamentul gutei acute sau pentru profilaxia crizelor de gută după inițierea tratamentelor de reducere a uraților

Pacienții trebuie informați în legătură cu potențialul risc al unei posibile sarcini și despre măsurile eficiente de contracepție de urmat. Femeile trebuie să utilizeze contracepție eficientă pe toată durata și cel puțin trei luni după terminarea tratamentului cu colchicină (vezi pct. 4.6). Din cauza riscului potențial de afectare a celulelor spermatice (vezi pct. 5.3), bărbații nu ar trebui să conceapă pe durata și cel puțin 6 luni după terminarea tratamentului cu colchicină (vezi pct. 4.6).

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile informații privind siguranța pe termen lung la pacienții pediatrici. Utilizarea colchicinei la copii este indicată cu precădere în Febra Mediteraneană Familială. Siguranța și eficacitatea la copii nu a fost dovedită în guta acută, profilaxia crizelor de gută și a pericarditei acute/recurente.

Alte atenționări

Studiile clinice au arătat o tendință de creștere a riscului de decese non-cardiovasculare la pacienții tratați cu colchicină. Deși nu s-a demonstrat o asociere clară între tratamentul cu colchicină și decesele non-cardiovasculare, se impune precauție în tratarea cu colchicină a pacienților cu afecțiuni coronariene cronice și cu comorbidități care pot constitui potențiale cauze de mortalitate. În totdeauna trebuie evaluat raportul beneficiu risc, iar pacientul trebuie atent monitorizat pentru orice semn sau simptom de toxicitate.

Colchicină IASIS 0,25 mg/ml soluție orală conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe 1 ml, adică practic ‘nu conține sodiu’.

Colchicină IASIS 0,25 mg/ml soluție orală conține parahidroxibenzoat de metil sodic

Acest medicament conține 2 mg de parahidroxibenzoat de metil sodic pe 1 ml.

Poate cauza reacții alergice (posibil întârziate).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiunile cu alte medicamente nu sunt sau sunt slab documentate. Dată fiind natura reacțiilor adverse, se recomandă precauție în administrarea concomitentă a medicamentelor care pot afecta tabloul sanguin sau au efecte negative asupra funcției hepatice și/sau renale.

În plus, substanțe precum cimetidina și tolbutamida pot reduce metabolizarea colchicinei și, prin urmare, să crească nivelul plasmatic de colchicină.

Colchicina este substrat atât pentru CYP3A4 cât și pentru proteina de transport a P-gp. În prezența inhibitorilor de CYP3A4 sau P-gp, concentrația în sânge a colchicinei poate să crească.

Toxicitate, incluzând cazuri de deces, s-au raportat la utilizarea concomitentă a inhibitorilor precum macrolide (claritromicină și eritromicină), ciclosporină, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, inhibitori ai protezei HIV, antagoniști ai canalelor de calciu precum verapamil și diltiazem. S-a raportat ca prin co-administrarea azitromicinei cu colchicina, a rezultat creșterea nivelului seric de colchicină. Pe durata tratamentului cu azitromicină și după întrerupere, este necesară monitorizarea clinică și monitorizarea nivelului seric al colchicinei (vezi pct. 4.4).

Sucul de grapefruit poate crește nivelul plasmatic al colchicinei. De aceea nu se ia odată cu colchicina.

Dacă este necesar tratamentul cu inhibitori de P-gp (de exemplu ciclosporină, verapamil sau quinidină) sau inhibitori puternici de CYP3A4 (de exemplu ritonavir, atazanavir, indinavir, clarithromicină, telitromicină, itraconazol sau ketaconazol) la pacienți cu funcție hepatică și renală normală, se impune ajustarea dozei de colchicină. Utilizarea concomitentă a acestor inhibitori cu colchicină trebuie evitată la pacienții cu afectare renală sau hepatică (vezi pct. 4.4).

Funcția alterată a mucoasei intestinale poate induce malabsorbția reversibilă a ciancobalaminei (Vitamin B12).

Combinația între colchicină cu statine, fibrati, ciclosporină sau digoxină, crește riscul de miopatie și rabdomioliză.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Studiile la animale au indicat ca administrarea colchicinei poate afecta negativ spermatogeneza (vezi pct. 5.3). În literatura de specialitate sunt citate rare cazuri de oligospermie și azoospermie reversibilă la bărbați.

În cazul utilizării colchicinei pentru tratamentul FMF

Deoarece FMF fără tratament duce deasemenea la fertilitate, utilizarea colchicinei trebuie evaluată în raport cu riscul potențial și se poate lua în considerare dacă este necesară clinic.

În cazul utilizării colchicinei pentru tratamentul gutei acute, sau pentru profilaxia crizelor de gută în timpul inițierii terapiei de scădere a uraților

Bărbații ar trebui să nu conceapă un copil pe durata și cel puțin 6 luni după tratamentul cu colchicină (vezi pct. 4.4). Totuși, dacă apare o sarcină în această perioadă, se impune consiliere genetică.

Sarcina

Studiile la animale au indicat toxicitate asupra reproducerii (vezi pct. 5.3).

În cazul utilizării colchicinei pentru tratamentul FMF

Un număr moderat de date clinice la femeile gravide cu FMF au indicat lipsa malformațiilor sau toxicitatea feto/neonatală a colchicinei. Deoarece FMF fără tratament influențează negativ și sarcina, utilizarea colchicinei în timpul sarcinii trebuie evaluată în raport cu riscul potențial și se poate lua în considerare dacă este necesară clinic.

În cazul utilizării colchicinei pentru tratamentul gutei acute, sau pentru profilaxia crizelor de gută în timpul inițierii terapiei de scădere a uraților

Datele utilizării colchicinei la femeile gravide cu gută sunt limitate. Ca măsură de precauție, trebuie evitată utilizarea colchicinei la acest grup de pacienți și la femeile cu potențial fertil care nu folosesc metode eficiente de contracepție, și poate fi luată în considerare numai dacă alte opțiuni terapeutice, inclusiv AINS și glucocorticoizi nu sunt aplicabile. Paciente trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepție pe durata și pentru cel puțin 3 luni după tratamentul cu colchicină (vezi pct. 4.4). Totuși, dacă apare o sarcină în această perioadă, se impune consiliere genetică.

Alăptarea

Colchicina/metaboliții colchicinei se găsesc în nou-născutul/sugarul alăptat al femeilor tratate. Nu sunt informații suficiente despre efectul colchicinei asupra nou-născutului/sugarului. Colchicina nu trebuie utilizată de către femeile cu gută care alăptează. La mamele cu FMF, se impune decizia de a întrerupe alăptarea sau să se întrerupă/abțină tratamentul cu colchicină, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficul tratamentului pentru mamă.

4.7 Efecte asupra abilității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt informații disponibile referitoare la influența colchicinei asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, este posibil să apară somnolență și amețeală.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos, în tabel, pe aparate și sisteme și în funcție de frecvență.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); foarte rare ($< 1/10,000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Deoarece aceste reacții sunt raportate voluntar de către o populație a cărei mărime este incertă, nu este posibil întotdeauna să se estimeze adecvat frecvența lor sau să se stabilească o relație de cauzalitate cu expunerea la medicament.

Organ/Sistem	Frecvența	Reacția adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvența necunoscută	Supresia măduvei osoase cu agranulocitoză, anemie aplastică, pancitopenie, neutopenie, trombocitopenie, leucopenie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvența necunoscută	Nevrită periferică, neuropatie,
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Durere abdominală, greață, vărsături, diaree
Tulburări hepatobiliare	Frecvența necunoscută	Hepatotoxicitate, creșterea transaminazelor
Tulburări renale și ale tractului urinar	Frecvența necunoscută	Insuficiență renală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvența necunoscută	Alopecia, erupție cutanată tranzitorie
	Rare	Urticarie, erupție cutanată maculopapulară, eritem, edem
Tulburări Musculo-scheletale și ale țesutului conjunctiv	Frecvența necunoscută	Miopatie, rabdomioliză, slabiciune musculară
Tulburări ale sistemului de reproducere	Rare	Amenoree, dismenoree, oligospermie, azoospermie
Tulburări respiratorie, toracice și mediastinale	Frecvența necunoscută	Dureri faringo-laringiene
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvența necunoscută	Deficit de Vitamina B12

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date de siguranță pe termen lung la copii și adolescenți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu Nr. 48, Sector 1

București 011478 – RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Colchicina are un spectru terapeutic îngust și este foarte toxică când se supradozează. Pacienții cu risc de toxicitate sunt cei cu insuficiență renală sau hepatică, afecțiuni gastro-intestinale sau cardiace și pacienții cu vârste extreme. Ca urmare a supradozajului colchicinei, toți pacienții, chiar și în lipsa simptomelor timpurii, ar trebui îndrumați către evaluare medicală imediată.

Clinic:

Simptomele de supradozaj acut pot fi întârziate (în medie 3 ore): greață, vărsături, dureri abdominale, gastroenterită hemoragică, depleție de volum, dezechilibru electrolitic, leucocitoză, hipotensiune arterială în cazuri severe. Faza a doua, cu complicații care amenință viața, se dezvoltă între 24 la 72 de ore după administrarea medicamentului: disfuncții multiple de organe, insuficiență renală acută, confuzie, comă, neuropatie ascendentă periferică motorie și senzorială, depresia miocardului, pancitopenie, aritmii, insuficiență respiratorie, coagulopatie de consum. Decesul survine de obicei prin detresă respiratorie și colaps cardiovascular. Dacă pacientul supraviețuiește, recuperarea se poate însoți de rebound al leucocitozei și alopecie reversibilă, debutând cam la o săptămână după prima doză ingerată.

Tratament:

Nu există antidot.

Eliminarea toxinelor prin lavaj gastric în prima oră după intoxicația acută.

Cărbune oral activ la adulți care au ingerat peste 0,1 mg/kg corp, în decurs de 1 oră de la prezentare, iar la copii indiferent de cantitatea ingerată, tot în decurs de o oră de la prezentare.

Haemodializa nu este eficientă (volum de distribuție ridicat). Monitorizare atentă clinică și biologică în mediu spitalicesc.

Tratament simptomatic și de susținere: controlul respirației, menținerea tensiunii arteriale și a circulației, corectarea dezechilibrelor hidro-electrolitice.

Doza letală variază (7 – 65 mg într-o singură doză), dar la adult, în general este în jur de 20 mg.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antigutoase; medicamente fără efect asupra metabolismului acidului uric, codul ATC: M04AC01

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al colchicinei în tratamentul gutei nu este pe deplin cunoscut. Cristalele de urați sunt fagocitate de leucocite. Ca urmare, se eliberează factorii inflamatori. Colchicina inhibă aceste procese. Alte proprietăți ale colchicinei, cum ar fi interacțiunea cu microtubulii, pot contribui de asemenea la acțiunea ei. Debutul acțiunii este după aproximativ 12 ore de la administrarea orală și este maximă după 1-2 zile.

Efecte farmacodinamice

S-a constatat că colchicina exercită efect selectiv în suprimarea producerii de superoxid anion cristal-indusă

MSU (urat monosodic) în neutrofilele umane, *in vitro*. Mai mult, colchicina inhibă maleabilitatea și motilitatea neutrofilelor umane în spații limitate, ceea ce este esențială pentru extravazarea neutrofilelor în inflamație. Corelația inhibării polimerizării microtubulare cu efectele căilor mai sus menționate, susține acțiunea colchicinei de inhibare a polimerizării microtubulare și a efectelor ei asupra căilor subiacente ca fiind o țintă primară a mecanismului de acțiune a acestei molecule în tratamentul gutei. Farmacodinamica colchicinei în prevenirea evenimentelor cardiovasculare nu este pe deplin elucidată. Mecanismele descrise anterior și studiile preclinice indică efectele anti-inflamatoare și imunomodulatoare ale colchicinei, exercitate prin principalul ei mecanism de inhibare a polimerizării microtubulare, cu toate că, s-au observat alte efecte pleiotropice benefice asupra sistemului cardiovascular, cum ar fi inhibarea agregării plachetare și suprimarea proliferării endoteliale.

Eficacitate și siguranță clinică

Pericardita acută și recurentă

Un studiu prospectiv, aleator, deschis [COPE] a fost efectuat pentru a verifica siguranța și eficacitatea colchicinei ca adjuvant al terapiei convenționale în tratamentul primului episod al pericarditei acute. Un total de 120 de pacienți cu un prim episod de pericardită acută au fost distribuiți aleatoriu pentru tratamentul convențional cu aspirină sau tratamentului convențional plus colchicină 1,0 la 2,0 mg în prima zi și apoi 0,5 la 1,0 mg/zi timp de 3 luni. Colchicina plus terapia convențională reduce semnificativ rata recurențelor (ratele recurențelor la 18 luni au fost respectiv 10,7 % vs 32,3 %; $p=0,004$) și persistența simptomelor la 72 de ore (respectiv 11,7 % vs 36,7 %; $p=0,003$).

Alt studiu prospectiv, aleator, deschis, cu grup paralel [CORE] a fost condus pentru a investiga siguranța și eficacitatea colchicinei ca adjuvant al terapiei convenționale în primul episod al pericarditei recurente. 84 de pacienți cu un prim episod de pericardită recurentă au fost alocați aleator să primească terapia convențională doar cu aspirină sau terapia convențională plus colchicină (1,0-2,0 mg în prima zi apoi 0,5-1,0 mg/zi, 6 luni). Monitorizarea în decurs de 20 de luni tratamentul cu colchicină a scăzut semnificativ rata recurențelor (ratele actuale la 18 luni au fost 24,0 % vs 50,6 %; $p=0,02$) și persistența simptomelor la 72 de ore (10 % vs 31 %; $p=0,03$).

Un al treilea studiu prospectiv, aleator, dublu-orb, control-placebo multicentric [CORP] au fost evaluate eficacitatea și siguranța colchicinei în prevenția secundară a pericarditei recurente. În plus față de terapia convențională, 120 de pacienți cu o primă recurență de pericardită au fost aleatoriu alocați să primească fie placebo fie colchicină, 1,0 – 2,0 mg în prima zi, urmată de o doză de întreținere de 0,5 – 1,0 mg/zi, timp de 6 luni. La 18 luni de monitorizare rata recurenței a fost de 24 % în grupul colchicinei și 55 % în grupul placebo (reducerea riscului absolut 0,31; reducerea riscului relativ 0,56). Colchicina a redus persistența simptomelor la 72 h (reducerea riscului absolut, 0,30; reducerea riscului relativ 0,56) și a numărului mediu de recurențe, a crescut rata remisie în prima săptămână și a prelungit timpul până la următoarea recurență.

Un studiu multicentric, dublu-orb, placebo-control, aleator s-a desfășurat pe 240 de pacienți adulți cu un prim episod de pericardită acută, pentru a evalua utilizarea colchicinei în timpul primei crize acute de pericardită și în prevenția simptomelor recurente. În acest studiu pacienții au primit terapia convențională cu sau fără colchicină (0,5-1 mg/zi timp de 3 luni, 0,5 mg de 2 ori pe zi la pacienții cu greutatea >70 kg sau 0,5 mg o dată pe zi pentru pacienții cu greutatea ≤70 kg). Rezultatul principal al studiului: pericardită persistentă sau recurentă a apărut la 20 de pacienți (16,7 %) în grupul colchicinei și la 45 de pacienți (37,5 %) în grupul placebo (reducerea riscului relativ în grupul colchicinei: 0,56). Colchicina a scăzut rata persistenței simptomelor la 72 de ore (19,2 % vs 40,0 %, $p=0,001$), numărul recurențelor per pacient (0,21 vs 0,52, $p=0,001$) și rata spitalizării (5,0 % vs 14,2 %, $p=0,02$). Colchicina a îmbunătățit și rata de remisie în săptămâna 1 (85,0 % vs 58,3 %, $p<0,001$).

Într-un studiu subsecvent, multicentric, dublu-orb, placebo-control, aleator [CORP-2] de evaluare a eficacității și siguranței colchicinei (0,5 mg de 2 ori pe zi la pacienții cu greutatea >70 kg sau 0,5 mg o dată pe zi la pacienții cu greutatea ≤70 kg timp de 6 luni, în plus față de terapia convențională) în tratamentul multiplelor recurențe de pericardită la 240 de adulți, procentul pacienților care au avut pericardită recurentă a fost de 26 (21,6%) din 120 în grupul colchicinei și 51 (42,5 %) din 120 în grupul placebo (riscul relativ: 0,49; $p=0,0009$).

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date despre siguranța pe termen lung a colchicinei la copii și adolescenți. Utilizarea

colchicinei la copii este limitată la indicația de FMF.

5.2 Proprietăți farmacocinetice Pharmacokinetic properties

Absorbție

Colchicina este rapid și aproape în totalitate absorbită după administrarea orală. Concentrația maximă plasmatică se atinge de obicei după 30-120 de minute.

Distribuție

Circa 40% din colchicină este legată de albumină. 30% din colchicina disponibilă se distribuie în tractul gastrointestinal, mușchi, inimă, splină și celulele sanguine albe. Colchicina se acumulează în leucocite.

Eliminare

Colchicina este parțial metabolizată în ficat și apoi, o parte via calea biliară. Mare parte (80%) se excretă sub formă nemodificată și ca metaboliți prin fecale. 10-20 % se excreta prin urină. T_{1/2} plasmatic este de 30-60 minute și de aproximativ 60 de ore în leucocite.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date de farmacocinetică la copii și adolescenți.

Colchicina și/sau metaboliții ei s-au găsit la nou-nascuții/sugarii mamelor tratate cu colchicină.

5.3 Date preclinice de siguranță

In vitro colchicina produce alterarea AND-ului și s-au observat modificări cromozomiale *in vivo*. Nu sunt disponibile date de toxicitate din cercetări preclinice proprii.

Studiile la animale au indicat că perturbarea formării microtubulare induse de colchicină are efect asupra meiozei și mitozei. S-a constatat o reducere a numărului de spermatozoizi cu morfologie anormală la masculii de animale, după expunerea la colchicină. Dozele utilizate în aceste studii au fost substanțial mai mari decât dozele prescrise pentru uzul pacienților. Dozele mari de colchicină pot provoca teratogenitate și toxicitate embrionică la șoarece, șobolan și iepure.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Parahidroxibenzoat de metil sodic (E 219)

Acid citric

Citrat de sodiu

Sucraloză

Glicerol (E 422)

Aroma de portocale [preparate aromatizante, substanțe natural aromatizante, 1,2-Propilenglicol (E 1520), alfa-Tocoferol (E 307)]

Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După prima deschidere a flaconului soluția poate fi păstrată 3 luni.

6.4 Precauții speciale de păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Colchicină IASIS 0,25 mg/ml soluție orală este disponibilă în:

Flacon din sticlă de culoare brună (tip III) de 60 sau 75 ml soluție orală închis cu capac din plastic sigilat cu deschidere securizată pentru copii, cu adaptor pentru seringă și o seringă dozatoare a 5 ml (cu gradații la 0,1 ml.)

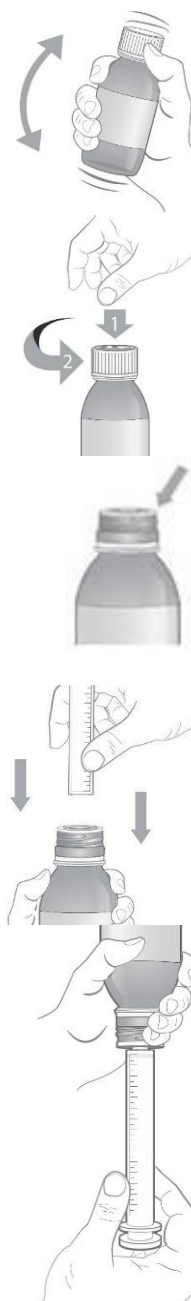
6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și altele

Nu necesită cerințe speciale pentru eliminare.

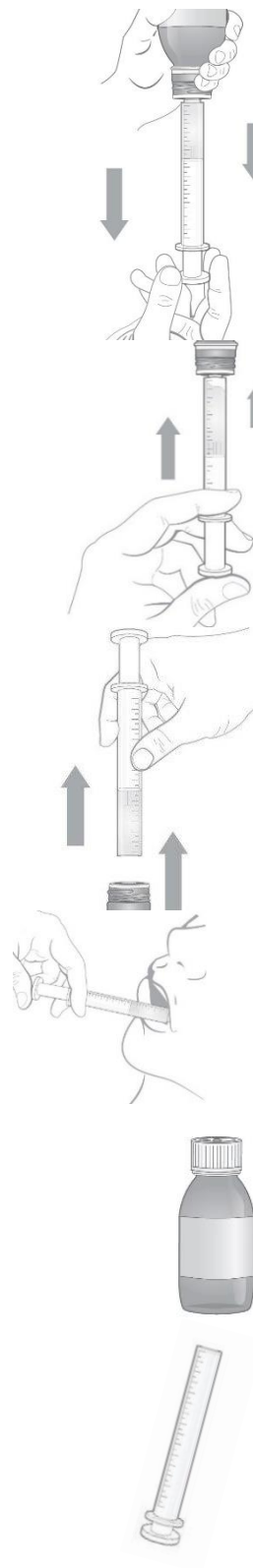
Orice medicament neutilizat sau material residual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni de folosire

1. Agitați bine sticla, asigurându-vă că aveți capacul bine atașat de flacon.
2. Scoateți capacul.
Notă: Păstrați capacul aproape pentru a închide flaconul după fiecare utilizare
3. Asigurați-vă că adaptorul de plastic este plasat în gâtul sticlei.
Notă: Adaptorul trebuie să rămână întotdeauna în sticlă.
4. Luați seringă și verificați că pistonul este împins complet în jos.
5. Țineți flaconul în poziție verticală și introduceți ferm seringă orală în adaptorul de plastic.
6. Întoarceți sticla cu seringă îndreptată în jos.



7. Trageți încet pistonul complet în jos, astfel încât siringa să se umple cu medicament. Împingeți încet pistonul înapoi complet pentru a elimina orice bule mari de aer care pot fi prinse în interiorul seringii orale.
8. Apoi trageți încet pistonul înapoi la volumul de care aveți nevoie pentru doza dumneavoastră.
9. Întoarceți toată sticla cu siringa în sus și scoateți siringa din sticlă.
10. Doza de medicament poate fi acum înghițită direct din siringa orală. Va rugăm să vă asigurați că sunteți în poziție verticală, iar pistonul trebuie împins încet pentru a vă permite să înghițiți doza.
11. Închideți capacul cu dispozitiv de protecție pentru copii după utilizare, lăsând adaptorul pe loc.
12. Curățare: după utilizare, demontați pistonul și clătiți atât corpul seringii, cât și pistonul cu apă de la robinet și ștergeți cu un șervețel sau hârtie uscată și curată.



7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

IASIS PHARMACEUTICALS HELLAS S.A.
 Filis Avenue 137
 Kamatero
 13451

Grecia
Tel. : +30 210 2311103

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15765/2025/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A RÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2025