

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Колхікум-Дисперт

(Colchicum-Dispert)

Склад:

діюча речовина: colchicine;

1 таблетка, вкрита оболонкою, містить: 0,52–2,42 мг екстракту з насіння *Colchicum autumnale* (пізньоцвіт осінній) (50–150:1), екстрагент метиленхлорид, що відповідає 0,5 мг суми алкалоїдів в перерахунку на колхіцин;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; магнію стеарат; тальк; коповідон; кислота стеаринова 50; крохмаль кукурудзяний;

оболонка: тальк, повідон К 29, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколі 6000, магнію оксид легкий, акація, сахароза, шелак, натрію кроскармелоза, Opalux AS 250000 (цукроза, понсо 4R (Е 124), хіноліновий жовтий (Е 104), титану діоксид (Е 171), повідон), віск карнаубський.

Лікарська форма.

Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: темно-червона, кругла таблетка, вкрита оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що застосовуються для лікування подагри, які не впливають на метаболізм сечової кислоти.

Код АТХ М04А С01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Колхіцин зв'язується з мікротрубочками на етапі інтерфазного ділення клітини, що інгібує полімеризацію мікротрубочок і тим самим перешкоджає утворенню цитоскелетної структури, знижує рухливість та дегранулює внутрішньоклітинні лізосоми. Отже, колхіцин одночасно діє як токсин і знижує виділення лізосом, хемоатрактантів та молочної кислоти.

Дією на лейкоцити колхіцин пригнічує фагоцитоз кристалів сечової кислоти. Він порушує клітинну мембрану лейкоцитів та знижує їхню мобілізацію, міграцію і адгезивну здатність. Колхіцин зменшує інвазію нових гранулоцитів та перешкоджає діленню і міграції клітин.

Колхіцин не впливає на концентрацію сечової кислоти у крові та тканинах.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Колхіцин швидко і ефективно всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Приблизно через 60 хвилин після прийому 2 вкритих оболонкою таблеток (що сумарно містять 2×0,5 мг алкалоїдів, 2×0,38 мг колхіцину) було зареєстровано піковий рівень колхіцину 4,2 нг/мл у плазмі крові.

Розподіл

Пероральна біодоступність колхіцину складає 25–50 %. У плазмі крові колхіцин слабо або помірно зв'язується з білками (30–50 %) і після реабсорбції швидко видаляється з плазми крові та розподіляється у різних тканинах.

Колхіцин швидко розподіляється у лейкоцитах периферичної крові, і його концентрація у цих клітинах вже через 72 години може перевищувати концентрацію у плазмі крові (через 15 хвилин концентрація у п'ять разів перевищує концентрацію у плазмі крові). Визначено, що колхіцин виявляє сприятливий ефект при лікуванні гострої подагри, впливаючи на поліморфноядерні лейкоцити. Колхіцин переважно накопичується в лейкоцитах, що обґрунтовує сприятливий ефект колхіцину при подагричному артриті завдяки інгібуванню міграції гранулоцитів у ділянку запалення.

Метаболізм та виведення

Колхіцин частково ацетилується у печінці та повільно метаболізується в інших тканинах.

Виведення препарату та його метаболітів переважно відбувається з калом, лише 10–20 % виводиться з сечею. Відсоток виведення з сечею може бути більшим у пацієнтів з порушеннями функції печінки. Через високу концентрацію колхіцину в тканинах лише 10 % разової дози виводиться протягом 24 годин. Виведення колхіцину може продовжуватися протягом >10 діб після лікування.

Після перорального прийому колхіцину у дозі 1 мг середній період напіввиведення становив 4,4 години у пацієнтів з нормальною функцією нирок і 18,8 години у пацієнтів з нирковою дисфункцією.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі

- лікування гострих нападів подагри;
- профілактика нападів подагри;

- лікування перикардиту та профілактика рецидивуючого перикардиту;
- хвороба Бехчета.

Дорослі, діти та підлітки

- при сімейній середземноморській лихоманці для профілактики нападів та запобігання амілоїдозу.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до колхіцину або до складових препарату.

Пацієнтам з порушенням функції нирок або печінки слід уникати застосування колхіцину разом з інгібіторами Р-глікопротеїну або сильними інгібіторами CYP3A4 через збільшення ризику виникнення несприятливих ефектів колхіцину. Повідомлялося про небезпечну для життя і летальну токсичність колхіцину у цих пацієнтів при застосуванні в терапевтичних дозах.

Препарат протипоказаний пацієнтам, які перебувають на діалізі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Колхіцин може погіршити всмоктування вітаміну B₁₂.

Колхіцин є субстратом CYP3A4 і транспортного білка Р-глікопротеїну.

За наявності інгібіторів CYP3A4 або Р-глікопротеїну концентрація колхіцину в крові може зростати.

Одночасне застосування колхіцину з циклоспорином, інгібіторами HMG-CoA-редуктази (статидами), фібратами, кетоконазолом, деякими анти-ВІЛ препаратами, макролідними антибіотиками, циметидином, верапамілом, дилтіаземом, ранолaziном, дигоксином, значною кількістю соку грейпфрута (1000 мл/добу) та іншими інгібіторами CYP3A4 або Р-глікопротеїну, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, може спричинити порушення з боку кісткового мозку, агранулоцитоз, нейроміопатію, міопатію або рабдоміоліз та інші побічні ефекти, а також високий, потенційно небезпечний для життя рівень колхіцину у сироватці крові.

Були зареєстровані небезпечні для життя та летальні лікарські взаємодії у пацієнтів, які отримували колхіцин у поєднанні із сильними інгібіторами Р-глікопротеїну та CYP3A4.

У разі необхідності проведення лікування із застосуванням інгібітора Р-глікопротеїну або сильного інгібітора CYP3A4 пацієнтам із нормальною функцією нирок або печінки може бути потрібно коригування дози колхіцину. Одночасного застосування таких інгібіторів та колхіцину необхідно уникати пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування аторвастатину, симвастатину, правастатину, флувастатину, гемфіброзилу або фібратів (пов'язане з міотоксичністю) та циклоспорино з колхіцином може призвести до міопатії. Симптоми зазвичай зникають після припинення застосування протягом

періоду від 1 тижня до декількох місяців.

Одночасне застосування колхіцину та еритроміцину/кларитроміцину протипоказане.

Повідомлялося про підвищений рівень колхіцину в плазмі крові при одноразовій дозі кетоконазолу, ритонавіру, верапамілу та дилтіазему.

Особливості застосування.

Колхіцин потенційно токсичний, тому важливо не перевищувати дозу, призначену фахівцем, що має необхідні знання та досвід.

Пацієнти із порушенням функції нирок та серцево-судинними захворюваннями.

У пацієнтів із порушенням функції нирок можуть виникати захворювання кісткового мозку, агранулоцитоз, нейроміопатія, міопатія та рабдоміоліз.

Значна обережність потрібна пацієнтам з більш тяжкими порушеннями кровообігу та нирок (дегідратація, зміни АТ, порушення функції нирок).

Пацієнти зі шлунково-кишковими розладами.

У пацієнтів зі шлунково-кишковими розладами можливе посилення симптомів, що пов'язано з антимітотичною дією колхіцину, яка призводить до діареї, нудоти, блювання та болю у шлунку.

Лікування гострих нападів подагри у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Для лікування нападів подагри пацієнтам з порушенням функції нирок легкого (кліренс креатиніну 50–80 мл/хв) або помірного ступеня (кліренс креатиніну 30–50 мл/хв) слід з обережністю застосовувати препарат. Пацієнтам з порушенням функції нирок помірного ступеня слід зменшити дозу або збільшити інтервал між дозами. Лікування таких пацієнтів слід проводити під ретельним контролем, щоб уникнути побічних ефектів.

Пацієнтам з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) слід спочатку приймати 1 таблетку (0,5 мг) на добу. Дозування слід збільшувати під ретельним контролем, щоб уникнути побічних ефектів. Хоча дозу не потрібно коригувати для лікування нападів подагри, але пацієнтам з порушенням функції нирок тяжкого ступеня курс лікування слід повторювати не частіше одного разу на 2 тижні. Пацієнтам з нападами подагри, які потребують повторних курсів лікування, слід розглянути можливість застосування альтернативної терапії.

Пацієнтам, які перебувають на діалізі, лікування колхіцином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Лікування гострих нападів подагри у пацієнтів з порушенням функції печінки.

Для лікування нападів подагри пацієнтам з порушенням функції печінки легкого та помірного ступеня коригування рекомендованої дози не потрібне, але необхідне ретельне спостереження щодо появи побічних ефектів. Пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня слід розглянути можливість зниження дози.

Лікування пацієнтів літнього віку.

Колхікум-Дисперт слід з обережністю застосовувати хворим літнього віку.

Для пацієнтів літнього віку необхідно з обережністю підбирати дозування, враховуючи збільшену частоту зниження функції нирок або печінки або іншу супутню медикаментозну терапію.

Препарат містить допоміжні речовини у складі Oralux AS 250000, що можуть спричинити розвиток алергічних реакцій, у тому числі і астми, у чутливих до цих речовин пацієнтів.

Пацієнти з такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози, не повинні приймати цей препарат.

Алергічні реакції частіше спостерігаються у пацієнтів з підвищеною чутливістю до ацетилсаліцилової кислоти.

Лікарський засіб необхідно зберігати в недоступному для інших осіб місці до та після застосування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Вплив препарату не вивчався при лікуванні нападів подагри у вагітних жінок, однак опубліковані дані ряду досліджень не продемонстрували доказів підвищеного ризику викидня, мертвонародження або тератогенних ефектів у вагітних, які використовували колхіцин для лікування сімейної середземноморської лихоманки. Опубліковані дані досліджень на тваринах щодо впливу на репродуктивну функцію та розвиток свідчать про те, що колхіцин виявляє ембріофетальну токсичність, тератогенність та змінює постнатальний розвиток при експозиціях, що досягаються після застосування препарату в зазначених терапевтичних або вищих дозах.

Колхіцин можна застосовувати під час вагітності тільки у разі нагальної потреби і неможливості заміни іншими, більш безпечними препаратами.

Годування груддю

Колхіцин виділяється у грудне молоко.

Фізико-хімічні та наявні фармакодинамічні/токсикологічні дані щодо колхіцину вказують на виділення колхіцину із грудного молока та загрозу для дитини, тому ризик для грудної дитини не виключений.

Колхікум-Дисперт не слід застосовувати під час годування груддю.

Фертильність

Опубліковані дані неклінічних досліджень показали, що спричинене колхіцином порушення утворення мікротрубочок впливає на мейоз і мітоз.

Застосування колхіцину спричиняє морфологічні аномалії сперматозоїдів і зниження числа сперматозоїдів у чоловіків, а також порушення процесу проникнення сперматозоїдів, другого мейотичного поділу і поділу клітин яйцеклітини у жінок, що приймають колхіцин.

Хоча безплідність у чоловіків з причини прийому колхіцину є рідким явищем, були повідомлення про випадки азооспермії після припинення прийому препарату.

Звіти про клінічні випадки та епідеміологічні дослідження у жінок щодо лікування колхіцином не встановили чіткого зв'язку між прийомом колхіцину і жіночим безпліддям.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами не проводилися.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи достатньою кількістю рідини, незалежно від прийому їжі.

Лікування гострих нападів подагри слід розпочинати якомога швидше (протягом перших 12 годин від початку нападу подагри). Очікуваний ефект настане протягом 12 годин.

Спочатку слід прийняти 2 таблетки (1 мг препарату), потім через 1 годину 1 таблетку (0,5 мг препарату). Після цього таблетки не слід приймати протягом 12 годин.

При необхідності через 12 годин можна повторити прийом. Максимальна добова доза – 1 таблетка (0,5 мг препарату) кожні 8 годин, поки симптоми не полегшаться.

Курс лікування необхідно закінчити після полегшення симптомів або прийому 12 таблеток (6 мг). Протягом курсу лікування слід приймати не більше 12 таблеток (6 мг).

Повторний курс лікування проводять не раніше ніж через 3 дні (72 години) після закінчення попереднього курсу.

Профілактика нападів подагри: дорослим слід приймати 1-2 таблетки (0,5-1 мг препарату) на день протягом не більше 6 місяців. Індивідуальну тривалість лікування слід визначити після оцінки таких факторів, як частота загострень, тривалість захворювання, а також наявність та розмір тофусів.

Лікування сімейної середземноморської лихоманки.

Можна приймати у вигляді разової дози або розділити декілька доз, що перевищують 1 мг на добу, та приймати їх двічі на день.

Дозування колхіцину слід поетапно збільшувати до максимум 3 мг на добу, щоб контролювати

перебіг захворювання за відсутності відповіді на лікування при стандартному дозуванні. Збільшувати добову дозу слід під ретельним контролем, щоб уникнути побічних ефектів. Ретельний контроль необхідний при наявності порушень функції нирок або печінки. Для таких пацієнтів початкову дозу слід зменшити на 50 %.

Дорослим приймати 2-6 таблеток (1-3 мг препарату) на добу. Більшість пацієнтів потребують 1-1,5 мг на добу, але деякі пацієнти можуть потребувати дозування 2,0 мг або більше.

Дітям колхіцин можна приймати тільки за призначенням лікаря під наглядом медичного працівника.

Рекомендована доза колхіцину для дітей становить:

- 1 таблетка (0,5 мг препарату) на добу дітям віком до 5 років;
- 1-2 таблетки (0,5-1 мг препарату) на добу дітям віком від 5 до 10 років;
- 2-3 таблетки (1-1,5 мг препарату) на добу дітям віком від 10 років.

Дітям з амлоїдною нефропатією можуть бути потрібні більші добові дози: від 3 до 4 таблеток (1,5-2 мг препарату) на добу.

Лікування гострого перикардиту та рецидивуючого перикардиту.

Рекомендована добова доза колхіцину при гострому та рецидивуючому перикардиті становить 1-2 таблетки (0,5 мг -1 мг) на добу

У більшості клінічних досліджень доза колхіцину, що застосовується, становить 2 таблетки (1 мг).

Хвороба Бехчета.

Рекомендована доза колхіцину становить 2-4 таблетки (1-2 мг препарату) на добу.

Порушення функції нирок

З обережністю слід застосовувати пацієнтам із легкими порушеннями функції нирок. Для пацієнтів з помірними порушеннями функції нирок необхідно зменшити дозу або збільшити інтервал між дозами. Таким пацієнтам слід ретельно слідкувати за виникненням побічних ефектів колхіцину. Для отримання інформації щодо лікування пацієнтів з порушенням функції нирок тяжкого ступеня див. розділ «Протипоказання».

Порушення функції печінки

З обережністю слід застосовувати пацієнтам із легкими/помірними порушеннями функції печінки. Таким пацієнтам слід ретельно слідкувати за виникненням побічних ефектів колхіцину. Для пацієнтів з тяжкими порушеннями роботи печінки див. розділ «Протипоказання».

Особливі групи пацієнтів

Одночасне застосування колхіцину з деякими препаратами, переважно інгібіторами цитохрому P450 3A4 (СУР3A4)/P-глікопротеїну, збільшує ризик токсичності колхіцину. Якщо пацієнт

отримував супутню терапію помірним або потужним інгібітором СYP3A4 або інгібітором Р-глікопротеїну, максимальну рекомендовану дозу колхіцину для перорального застосування слід зменшити та ретельно слідкувати за виникненням побічних ефектів.

Діти.

Препарат не рекомендується застосовувати дітям віком до 4 років через недостатність даних щодо застосування.

Передозування.

Передозування та нехтування рекомендаціями щодо взаємодії лікарських засобів може спричинити отруєння, яке супроводжується сильним болем, а також може призвести до летального наслідку.

Колхіцин має вузький терапевтичний діапазон і надзвичайно токсичний при передозуванні. Пацієнти з порушенням функції нирок або печінки, шлунково-кишковими або серцевими захворюваннями та літні пацієнти мають особливий ризик токсичності. Пацієнтам у разі передозування колхіцином, навіть за відсутності ранніх симптомів, слід негайно пройти медичне спостереження.

Гостра інтоксикація може спостерігатися після прийому всередину приблизно 20 мг (40 таблеток) колхіцину у дорослих та 5 мг (10 таблеток) у дітей. Хронічна інтоксикація може виникнути після повторних доз препарату у пацієнтів з подагрою після прийому всередину дози 10 мг або більше протягом декількох днів.

Оскільки колхіцин пригнічує мітоз, більше уражаються органи з більшою швидкістю проліферації.

Симптоми

Точна доза колхіцину, яка має значну токсичність, невідома. Були зафіксовані летальні випадки після застосування колхіцину у дозі 7 мг протягом 4 днів, тоді як інші пацієнти вижили після прийому більше 60 мг. Огляд 150 пацієнтів після передозування колхіцином виявив, що ті, хто прийняв менше 0,5 мг/кг, вижили і мали тенденцію до більш легкої токсичності, що проявлялася шлунково-кишковими розладами, тоді як у тих, хто приймав від 0,5 мг до 0,8 мг/кг, були більш серйозні реакції, такі як мієлосупресія. Спостерігалася 100 % смертність у тих, хто приймав понад 0,8 мг/кг.

Перша стадія гострого отруєння колхіцином розпочинається протягом 24 годин після прийому і включає шлунково-кишкові розлади, такі як зневоднення, біль у шлунку, геморагічний гастроентерит, гіповолемію, діарею, нудоту та блювання, що супроводжується електролітним дисбалансом, лейкоцитозом і зниженням тиску у тяжких випадках.

Друга стадія з ускладненнями, що являють загрозу життю, у період від 24 до 72 годин після прийому може супроводжуватися такими симптомами, як мультиорганна недостатність, гостра ниркова недостатність, сплутаність свідомості, кома, периферична моторна і сенсорна нейропатія, міокардіальна депресія, панцитопенія, аритмія, дихальна недостатність,

коагулопатія.

Смерть може настати внаслідок дихальної та серцево-судинної недостатності.

Якщо пацієнт виживає, відновлення пошкоджених органів може супроводжуватися поверненням лейкоцитозу та алопеції, що розпочинається приблизно через 1 тиждень після первинного передозування.

Терапія

Антидоту не існує.

У разі передозування колхіцином слід провести промивання шлунка, бажано протягом 60 хвилин, а також застосувати активоване вугілля. Діарею лікувати не потрібно, оскільки випорожнення є основним шляхом виведення колхіцину.

У дорослих можна викликати блювання, наприклад, за допомогою теплої гіпертонічного розчину хлориду натрію (2-3 чайні ложки на склянку) або апоморфіну (0,1-0,15 мг/кг маси тіла).

У дітей віком до 6 років 1 столова ложка сиропу іпекакуани в 100-200 мл соку використовується для індукції блювання з подальшим промиванням шлунка та повторним або постійним прийомом активованого вугілля.

Гемодіаліз неефективний (через великий обсяг поширення).

Лікування переважно симптоматичне та підтримувальне (контроль дихання, підтримка артеріального тиску та кровообігу, корекція рівноваги рідини та електролітів). Може бути потрібне обережне знеболення анальгетиками та застосування атропіну (необов'язкове), а також бензодіазепінів, папаверину чи танальбіну при виникненні судом. Для підтримки серцевої функції можна призначити дигоксин.

Рекомендується профілактичне лікування антибіотиками. При підвищеному тиску спинномозкової рідини показано дексаметазон. Також може бути необхідним проведення люмбальної пункції. Може виникнути потреба у використанні кисневого респіратора або проведенні штучної вентиляції легенів.

Не слід застосовувати опіати!

Слід ретельно відстежувати та контролювати гемодинамічні, серцеві та дихальні показники, а також рівні електролітів в крові.

Побічні реакції.

При короткочасному і тривалому застосуванні найчастішими побічними реакціями у пацієнтів, що почали прийом колхіцину, є побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту, такі як діарея, що, як правило, проявляються протягом 24 годин. Типовими симптомами є спазми, нудота, діарея, біль у животі та блювання. У разі тяжких побічних реакцій дозу необхідно зменшити, оскільки це може призвести до більшої токсичності. Для зменшення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту при гострому нападі подагри дозу необхідно зменшити.

Залежно від частоти виникнення побічні реакції розподілені на такі категорії: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), а також із невідомою частотою (неможливо оцінити на основі наявних даних).

Нижче вказано відомі побічні реакції колхіцину, які, як правило, є оборотними після тимчасового переривання лікування.

З боку крові та лімфатичної системи	нечасто	порушення кісткового мозку лейкопенія панцитопенія нейтропенія тромбоцитопенія гранулоцитопенія апластична або гемолітична анемія
	рідко	агранулоцитоз тромбоцитоз
З боку шлунково-кишкового тракту	часто	нудота блювання діарея спазми в животі абдомінальний біль
	дуже рідко	нейропатія запаморочення підвищена чутливість
З боку гепатобіліарної системи	нечасто	підвищений рівень аспартатамінотрансферази (АСТ)
	частота невідомо	підвищений рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) гепатотоксичність
З боку шкіри та підшкірної клітковини	рідко	алопеція пошкодження нігтів кропив'янка макулопапульозний висип пурпура шкірні висипання еритема свербіж
	нечасто	міопатія підвищений рівень креатинфосфокінази міотонія слабкість у м'язах біль у м'язах рабдоміоліз
З боку репродуктивної системи	рідко	азооспермія олігоспермія
	нечасто	ниркова недостатність
З боку нирок та сечовивідних шляхів		

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

При температурі не вище 25 °С у захищеному від світла місці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 20 або по 25 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Фармаселект Інтернешнл Бетелігангз ГмбХ / Pharmaselect International Beteiligungs GmbH.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Ернст-Мелхіор-Гасце 20, 1020 Відень, Австрія / Ernst-Melchior-Gasse 20, 1020 Vienna, Austria.