

## Состав и форма выпуска

Круглые таблетки розового цвета с белыми и темно-розовыми вкраплениями, с фаской и риской на одной стороне.

*Активное вещество:* колхицин – 1 мг в каждой таблетке.

*Другие компоненты:* сахар, повидон, натрия крахмала гликолат, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая, краситель Е-124.

## Фармакологическое действие

Механизм действия колхицина при лечении подагры не совсем понятен. Считается, что колхицин действует против воспалительной реакции на кристаллы урата, возможно, ингибируя миграцию гранулоцитов в воспаленную область. Другие свойства колхицина, такие как взаимодействие с микротрубочками, также могут способствовать операции. Начало действия примерно через 12 часов после перорального приема и максимально через 1-2 дня.

## Фармакокинетика

Колхицин быстро и почти полностью всасывается после приема внутрь. Максимальные концентрации в плазме встречаются обычно через 30 - 120 минут. Период полураспада терминала составляет от 3 до 10 часов. Связывание с белками плазмы составляет около 30%. Колхицин частично метаболизируется в печени, а затем частично через желчь. Накапливается в лейкоцитах. Колхицин в значительной степени выводится (80%) в неизменном виде и в виде метаболитов с калом. 10-20% выводится с мочой.

### *Почечная недостаточность*

Колхицин значительно выводится с мочой у здоровых людей. Клиренс колхицина снижается у пациентов с нарушениями функции почек. Общий клиренс тела колхицина был снижен на 75% у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, проходящих диализ.

Влияние почечной недостаточности на фармакокинетику колхицина было оценено в исследовании у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой (FMF), у 5 женщин и 4 мужчин с (n = 4) и без (n = 5) почечной недостаточностью. Средний возраст составлял 30 лет (от 19 до 42 лет). Все 5 пациентов с почечной недостаточностью имели подтвержденный биопсией амилоидоз; 4 находились на рутинном гемодиализе и 1 имели уровень креатинина в сыворотке крови 15 мг / мин. Поэтому их можно классифицировать как имеющие тяжелую почечную недостаточность. Субъекты получали 1 мг колхицина, за

исключением 1 субъекта с циррозом печени, который получал 500 мкг. Снижение CL колхицина в 4 раза наблюдалось у пациентов с почечной недостаточностью по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек ( $0,168 \pm 0,063$  л / ч / кг против  $0,727 \pm 0,110$  л / ч / кг). Конечный период полувыведения составил  $18,8 \pm 1,2$  ч для субъектов с тяжелой почечной недостаточностью и  $4,4 \pm 1,0$  ч для пациентов с нормальной функцией почек. Объем распределения был одинаковым между группами. Пациент с циррозом печени имел в 10 раз меньшую CL по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

#### *Детская популяция*

Данные по фармакокинетике у детей отсутствуют.

Доклинические данные по безопасности

#### *Генотоксичность*

В одном исследовании бактериальный тест показал, что колхицин обладает небольшим мутагенным эффектом.

Тем не менее, два других бактериальных теста и тест на *Drosophila melanogaster* показали, что колхицин не является мутагенным.

Испытания показали, что колхицин вызывает хромосомные aberrации и микроядра и вызывает некоторое повреждение ДНК.

#### *Тератогенность*

Испытания на животных показали, что колхицин является тератогенным.

## **Показания к применению**

Взрослые

- Лечение острой подагры
- Профилактика приступа подагры во время начала терапии аллопуринолом и урикозурическими препаратами.

## **Доза и способ применения**

Взрослые

Лечение острого приступа подагры: 1 мг (1 таблетка) для начала, затем 500 мкг через 1 час.

Никаких дальнейших таблеток не следует принимать в течение 12 часов.

Через 12 часов лечение можно возобновить, если необходимо, с максимальной дозой 500 мкг каждые 8 часов, пока симптомы не исчезнут.

Курс лечения должен заканчиваться, когда симптомы ослаблены или когда было принято всего 6 мг. В качестве курса лечения следует принимать не более 6 мг.

После завершения курса другой курс не следует начинать как минимум на 3 дня (72 часа).

Профилактика приступа подагры при назначении терапии аллопуринолом и урикозурическими препаратами: 500 микрограммов два раза в день.

Продолжительность лечения должна определяться после оценки таких факторов, как частота вспышек, продолжительность подагры, а также наличие и размер тофусов.

Пациенты с почечной недостаточностью

Используйте с осторожностью у пациентов с легкой почечной недостаточностью. Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью уменьшите дозу или увеличьте интервал между приемами. Такие пациенты должны тщательно контролироваться на предмет побочных эффектов колхицина.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Используйте с осторожностью у пациентов с легкой / умеренной печеночной недостаточностью. Такие пациенты должны тщательно контролироваться на предмет побочных эффектов колхицина.

Престарелые

Используйте с осторожностью.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ.
- Пациенты с кровоизлияниями.
- Беременность.
- Грудное вскармливание.
- Женщины с детородным потенциалом, если не применяют эффективные меры контрацепции.
- Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью.
- Пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью.
- Колхицин не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, поскольку его нельзя удалить диализом или обменным переливанием.

- Колхицин противопоказан пациентам с почечной или печеночной недостаточностью, которые принимают ингибитор Р-гликопротеина (P-gp) или сильный ингибитор CYP3A4.

## **Особые предупреждения и меры предосторожности при использовании**

Колхицин потенциально токсичен, поэтому важно не превышать дозу, предписанную врачом с необходимыми знаниями и опытом.

Колхицин имеет узкое терапевтическое окно. Администрация должна быть прекращена, если появляются токсические симптомы, такие как тошнота, рвота, боль в животе, диарея.

Колхицин может вызывать тяжелую депрессию костного мозга (агранулоцитоз, апластическая анемия, тромбоцитопения). Изменение показателей крови может быть постепенным или очень внезапным. В частности, апластическая анемия имеет высокий уровень смертности. Периодические проверки картины крови необходимы.

Если у пациентов появляются признаки или симптомы, которые могут указывать на дисплазию клеток крови, такую как лихорадка, стоматит, боль в горле, длительное кровотечение, кровоподтеки или кожные заболевания, лечение колхицином следует немедленно прекратить и сразу же следует провести полное гематологическое исследование.

*Предостережение рекомендуется в случае:*

- печеночной или почечной недостаточности;
- сердечно-сосудистых заболеваний;
- желудочно-кишечных расстройств;
- пожилым и ослабленным пациентам;
- пациентам с нарушениями показателей крови

Пациентов с нарушениями функции печени или почек следует тщательно контролировать на предмет побочных эффектов колхицина.

Совместное применение с ингибиторами Р-gp и / или умеренными или сильными ингибиторами CYP3A4 увеличит воздействие колхицина, что может привести к вызванной колхицином токсичности, включая летальные исходы. Если требуется лечение ингибитором Р-gp или умеренным или сильным ингибитором CYP3A4 у пациентов с нормальной функцией почек и печени, рекомендуется снижение дозы колхицина или прерывание лечения колхицином.

Этот лекарственный препарат содержит моногидрат лактозы. Пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицита лаппазы Лаппа или мальабсорбции глюкозы-галактозы не должны принимать это лекарство.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия**

Колхицин является субстратом как для CYP3A4, так и для транспортного белка P-gp. В присутствии ингибиторов CYP3A4 или P-gp концентрации колхицина в крови увеличиваются. Токсичность, включая смертельные случаи, отмечалась при одновременном применении ингибиторов CYP3A4 или P-gp, таких как макролиды (klarитромицин и эритромицин), циклоспорин, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ингибиторы протеазы ВИЧ, блокаторы кальциевых каналов (верапамил и дисульфиазем).

Сообщалось, что одновременный прием азитромицина и субстратов P-gp, таких как колхицин, приводит к повышению сывороточных уровней субстрата P-gp. Следовательно, если одновременно вводить колхицин и азитромицин, следует учитывать возможность повышения сывороточных концентраций колхицина.

Колхицин противопоказан пациентам с почечной или печеночной недостаточностью, которые принимают ингибитор P-gp (например, циклоспорин, верапамил или хинидин) или сильный ингибитор CYP3A4 (например, ритонавир, атазанавир, индинавир, klarитромицин, телитромицин, итраконазол или итраконазол).

Снижение дозы колхицина или прекращение лечения колхицином рекомендуется у пациентов с нормальной функцией почек или печени, если требуется лечение ингибитором P-gp или умеренным или сильным ингибитором CYP3A4). Рекомендуется четырехкратное снижение дозы колхицина при одновременном назначении с ингибитором P-gp и / или сильным ингибитором CYP3A4. Рекомендуется двукратное снижение дозы колхицина при одновременном назначении с умеренным ингибитором CYP3A4.

Учитывая характер побочных эффектов, следует соблюдать осторожность при одновременном приеме лекарств, которые могут повлиять на анализ крови или оказать негативное влияние на функцию печени и / или почек.

Кроме того, такие вещества, как циметидин и толбутамид, снижают метаболизм колхицина и, следовательно, повышают уровень колхицина в плазме.

Грейпфрутовый сок может повысить уровень колхицина в плазме. Поэтому грейпфрутовый сок не следует принимать вместе с колхицином.

Обратимая мальабсорбция цианокобаламина (витамина B12) может быть вызвана измененной функцией слизистой оболочки кишечника.

Риск миопатии и рабдомиолиза увеличивается при сочетании колхицина со статинами, фибратами, циклоспирином или дигоксином.

## **Беременность и кормление грудью**

Фертильность

Введение колхицина у животных вызывает значительное снижение фертильности.

#### Беременность

Колхицин является генотоксичным *in vitro* и *in vivo*, а также тератогенным в исследованиях на животных. Поэтому колхицин противопоказан при беременности.

Женщины детородного возраста должны использовать эффективную контрацепцию во время лечения.

#### Грудное вскармливание

Колхицин из организма в материнском молоке. Поэтому применение колхицина противопоказано женщинам, которые кормят грудью.

## **Влияние на способность управлять автомобилем и использовать машины**

Нет сведений о влиянии колхицина на способность управлять автомобилем и пользоваться машиной. Тем не менее, возможность сонливости и головокружения должны быть приняты во внимание.

## **Побочное действие**

*Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, рвота, боль в животе, диарея.

*Со стороны мочевыделительной системы:* нарушение функции почек.

*Со стороны системы кроветворения:* лейкопения; при длительном применении - агранулоцитоз.

*Дерматологические реакции:* при длительном применении - алоpecia.

## **Передозировка**

Колхицин обладает узким терапевтическим окном и чрезвычайно токсичен при передозировке. Пациентами с особым риском токсичности являются пациенты с почечной или печеночной недостаточностью, желудочно-кишечными или сердечными заболеваниями и пациенты в крайнем возрасте.

После передозировки колхицина все пациенты, даже при отсутствии ранних симптомов, должны быть направлены для немедленной медицинской оценки.

*Симптомы* острой передозировки могут быть отсрочены (в среднем 3 часа): тошнота, рвота, боль в животе, геморрагический гастроэнтерит, истощение объема, электролитные нарушения, лейкоцитоз, гипотензия в тяжелых случаях. Вторая фаза с опасными для жизни осложнениями развивается через 24-72 часа после приема препарата: мультисистемная дисфункция органов, острая почечная недостаточность, спутанность

сознания, кома, восходящая периферическая моторная и сенсорная нейропатия, депрессия миокарда, панцитопения, дисритмия, дыхательная недостаточность, коагулопатия потребления. Смерть обычно является результатом угнетения дыхания и сердечно-сосудистого коллапса. Если пациент выживает, выздоровление может сопровождаться отскоком лейкоцитоза и обратимой алопецией, начинающейся через неделю после первоначального приема.

*Лечение:* противоядие недоступно. Выведение токсинов при промывании желудка в течение одного часа после острого отравления.

Рассмотрим пероральный активированный уголь у взрослых, которые принимали более 0,1 мг / кг массы тела в течение 1 часа после презентации, и у детей, которые принимали любое количество в течение 1 часа после презентации.

Гемодиализ не имеет эффективности (большой видимый объем распределения).

Тщательный клинический и биологический мониторинг в условиях стационара.

Симптоматическое и поддерживающее лечение: контроль дыхания, поддержание артериального давления и кровообращения, коррекция дисбаланса жидкости и электролитов.

Смертельная доза варьируется в широких пределах (7-65 мг однократно) для взрослых, но обычно составляет около 20 мг.

## **Условия хранения препарата Колхицин**

В защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

## **Срок годности**

2 года.

## **Условия продажи**

По рецепту.