

Склад

діюча речовина: colchicine;

1 таблетка містить колхіцину 1 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; сахароза; гуміарабіка; магнію стеарат.

Лікарська форма

Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білуваті (від білого до жовтуватого кольору) круглі таблетки з рискою на одному боці.

Фармакотерапевтична група

Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат. Засоби, що застосовуються при подагрі. Препарати, які не впливають на метаболізм сечової кислоти. Колхіцин.

Код АТХ M04A C01.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Діючою речовиною лікарського засобу Колхіцин Лірка є колхіцин – алкалоїд, екстрагований із насіння пізньоцвіту осіннього, трав'янистої рослини, що належить до родини лілійних.

Екстракт цієї рослини має діуретичні, анальгетичні та протизапальні властивості, тому його застосовують при ревматизмі, артриті та, особливо, як протиподагричний засіб.

Хоча механізм протиподагричної дії колхіцину повністю не з'ясований, вважають, що препарат зменшує запальну реакцію на відкладання кристалів мононатрію урату в тканинах завдяки здатності пригнічувати метаболізм, рухливість та хемотаксис поліморфноядерних клітин та/або інші функції лейкоцитів. Колхіцин також безпосередньо впливає на відкладання мононатрію урату шляхом зменшення утворення молочної кислоти поліморфноядерними лейкоцитами та опосередковано – шляхом пригнічення фагоцитозу.

Крім того, колхіцин пригнічує поділ клітин, перешкоджаючи утворенню веретена поділу на рівні метафази, що спостерігалось у гранулоцитах.

Ці ефекти спостерігалися як у клітинних культурах, так і в клітинах пацієнтів, які отримували лікування колхіцином. Колхіцину властива потенційна дозозалежна токсичність, тому терапію колхіцином слід коригувати залежно від індивідуальної переносимості, що дуже варіює, зважаючи на ранні ознаки токсичності у вигляді шлунково-кишкових порушень, зокрема на діарею як індикатор.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування колхіцин швидко всмоктується. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 30 хвилин – 2 години.

Після всмоктування колхіцин частково трансформується в оксиколхіцин, що вибірково накопичується у нирках, звідки виводиться досить повільно. Таким чином, у пацієнтів із порушенням функції нирок можливе накопичення колхіцину та його метаболітів. Період напіввиведення у здорових осіб ($t_{1/2}$) становить 65 ± 15 хвилин, загальний кліренс – 601 ± 155 мл/хв, об'єм розподілу – 49 ± 9 л.

Кишково-печінкова рециркуляція відбувається значною мірою, що може призвести до побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту при застосовуванні більш високих доз. Колхіцин розподіляється у тканинах нирок, печінки, селезінки та кишечника та концентрується переважно в лейкоцитах. Колхіцин може виявлятися в лейкоцитах через 10 днів після застосування. Колхіцин метаболізується в печінці та в інших тканинах. Період напіврозподілу у плазмі крові становить 3–5 хвилин. Період напіввиведення становить 1,7–20,9 години у пацієнтів із нормальною функцією нирок та збільшується у пацієнтів із порушенням функції нирок, тому рекомендується зменшення дози. Колхіцин та його метаболіти виводяться переважно з калом, 10–20 % виводиться із сечею у незміненому вигляді.

Виведення нирками може зростати у пацієнтів із захворюваннями печінки.

Показання

Гострий напад подагричного артрити.

Для профілактичного лікування рецидивуючого подагричного артрити.

Для лікування гострого та рецидивуючого перикардиту.

Протипоказання

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Тяжка серцева, ниркова та/або шлунково-кишкова недостатність.

Пацієнтам з ураженням нирок або печінки, які приймають інгібітори Р-глікопротеїну або ферменту CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У цих пацієнтів повідомлялося про небезпечну для життя та смертельну токсичність колхіцину при застосуванні в терапевтичних дозах.

Період вагітності та годування груддю.

Пацієнтам, які перебувають на діалізі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії

Відсутні дані про несумісність при застосуванні цього лікарського засобу з типовими препаратами для лікування подагри або про взаємодію із лабораторними тестами.

Колхіцин є субстратом CYP3A4 і транспортного білка Р-глікопротеїну. За наявності інгібіторів CYP3A4 або Р-глікопротеїну концентрація колхіцину в крові може зростати.

При одночасному застосуванні колхіцину та інгібіторів цитохрому P450 3A4 (CYP3A4) або Р-глікопротеїну (Р-gp) зростає ризик потенційної токсичності колхіцину.

Одночасне застосування колхіцину з циклоспорином, інгібіторами HMG-CoA-редуктази (статинами), фібратами, кетоконазолом, деякими анти-ВІЛ препаратами, макролідними антибіотиками, циметидином, верапамілом, дилтіаземом, ранолазином, 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.

Основними препаратами або класами препаратів, які метаболізуються тим самим ізоферментом CYP3A, є алпразолам, пероральні антикоагулянти (наприклад варфарин), астемізол, карбамазепін, цилостазол, цизаприд, кларитроміцин, телітроміцин, циклоспорин, дизопірамід, алкалоїди ріжків, ловастатин, метилпреднізолон, мідазолам, омепразол, пімозид, хінідин, рифабутин, рифапентин, силденафіл, симвастатин, такролімус, терфенадин, триазолам, вінбластин, ритонавір, атазанавір, індинавір, саквінавір, ефавіренц, невірапін або зидовудин. Іншими препаратами, які взаємодіють завдяки подібному механізму через інші ізоферменти системи цитохрому P450, є фенітоїн, теофілін, вальпроат і фенобарбітал.

Одночасне застосування з інгібіторами P-гр (такими як аміодарон, верапаміл, хінідин, кетоконазол, дронедарон, кларитроміцин і тикагрелор) призводить до зростання плазмових концентрацій колхіцину. Повідомлялося про підвищений рівень колхіцину в плазмі крові при одноразовій дозі кетоконазолу, ритонавіру, верапамілу та дилтіазему.

Інгібітори P-глікопротеїну або потужні інгібітори CYP3A4. Колхіцин протипоказаний пацієнтам із порушенням функції нирок або печінки, які отримують інгібітори P-глікопротеїну або потужні інгібітори CYP3A4.

Макроліди (наприклад кларитроміцин та еритроміцин), як і інгібітори CYP3A4, не слід застосовувати для лікування пацієнтів із порушенням функції нирок або печінки, які отримують колхіцин. Одночасне застосування колхіцину та еритроміцину/кларитроміцину таким пацієнтам протипоказане.

Пацієнтам із нормальною функцією нирок та печінки рекомендується зменшення дози колхіцину або тимчасове припинення його застосування у разі потреби лікування інгібітором P-глікопротеїну або потужним інгібітором CYP3A4 (див. розділ «Особливості застосування»).

Статини. Повідомлялося про випадки рабдоміолізу у пацієнтів, які одночасно отримували статини. Слід рекомендувати пацієнтам повідомляти про біль у м'язах та слабкість.

Одночасне застосування аторвастатину, симвастатину, правастатину, флувастатину, гемфіброзилу або фібратів (пов'язане з міотоксичністю) та циклоспорину з колхіцином може призвести до міопатії. Симптоми зазвичай зникають після припинення застосування протягом періоду від 1 тижня до декількох місяців.

Колхіцин може погіршити всмоктування вітаміну B₁₂.

Особливості щодо застосування

Колхіцин потенційно токсичний, тому важливо не перевищувати дозу, призначену фахівцем, який 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 антиміотичною 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 ½ таблетки (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 із 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.

Колхіцин слід дуже обережно застосовувати пацієнтам літнього віку та виснаженим пацієнтам, особливо при наявності захворювання нирок, шлунково-кишкового тракту або серця.

У разі появи слабкості, анорексії, нудоти, блювання або діареї слід зменшити дозу.

Кларитроміцин.

Надходили післяреєстраційні повідомлення про токсичність при одночасному застосуванні колхіцину та кларитроміцину, особливо у пацієнтів літнього віку, а іноді і у пацієнтів із порушенням функції нирок. У деяких з цих пацієнтів повідомлялося про летальні випадки. У разі потреби одночасного застосування колхіцину та кларитроміцину слід ретельно спостерігати за пацієнтом щодо розвитку симптомів токсичності колхіцину.

Допоміжні речовини.

Колхіцин Лірка містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або мальабсорбція глюкози-галактози, не слід призначати цей лікарський засіб.

Колхіцин Лірка містить сахарозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість фруктози, мальабсорбція глюкози-галактози або недостатність сахарази-ізомальтази, не слід призначати цей лікарський засіб.

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. Токсичний лікарський засіб!

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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.

Застосування протипоказано.

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.

Застосування протипоказано.

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, які приймають колхіцин.

Хоча безплідність у чоловіків внаслідок 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.

Колхіцин Лірка не впливає на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Дозування

Подагричний артрит

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 1 таблетку (1 мг препарату), потім через 1 годину – ½ таблетки (0,5 мг препарату). Після цього таблетки не слід приймати протягом 12 годин.

При необхідності через 12 годин можна повторити прийом. Максимальна добова доза – ½ таблетки (0,5 мг препарату) кожні 8 годин, поки симптоми не полегшаться.

Курс лікування необхідно закінчити після полегшення симптомів або прийому 6 таблеток (6 мг). Протягом курсу лікування слід приймати не більше 6 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 ½–1 таблетку (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.

Гострий та рецидивуючий перикардит

Рекомендована добова доза колхіцину при гострому та рецидивуючому перикардиті становить ½–1 таблетку (0,5 мг –1 мг) на добу: 0,5 мг два рази на добу дорослим пацієнтам із масою тіла > 70 кг або 0,5 мг один раз на добу дорослим пацієнтам із масою тіла ≤ 70 кг, або пацієнтам із непереносимістю більш високих доз протягом принаймні шести місяців при рецидивуючому перикардиті та принаймні три місяці при гострому перикардиті.

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

Спосіб застосування

Для перорального застосування. Таблетку можна ковтати цілою або ділити на 2 половини по лінії розлому, щоб отримати разову дозу 0,5 мг.

Рекомендована доза може змінюватися залежно від стану функції нирок та печінки пацієнта.

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. Щодо застосування пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки див. розділ «Протипоказання».

Особливі групи пацієнтів

Одночасне застосування колхіцину з деякими препаратами, переважно інгібіторами цитохрому P450 3A4 (CYP3A4)/P-глікопротеїну, збільшує ризик токсичності колхіцину. Якщо пацієнт отримував супутню терапію помірним або потужним інгібітором CYP3A4 або інгібітором P-глікопротеїну, максимальну рекомендовану дозу колхіцину для перорального застосування слід зменшити та ретельно слідкувати за виникненням побічних ефектів.

Діти.

Препарат не застосовують дітям.

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 обстеження.

Гостра інтоксикація може спостерігатися після прийому всередину приблизно 20 мг (20 таблеток) колхіцину у дорослих та 5 мг (5 таблеток) у дітей. Хронічна інтоксикація може виникнути після повторних доз препарату у пацієнтів з подагрою після прийому 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, гіповолемія, діарея, нудота 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 уражених органів може супроводжуватися поверненням лейкоцитозу та алопеції, що розпочинається приблизно через 1 тиждень після первинного передозування.

Терапія

Антидота не існує.

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

У дорослих можна спровокувати блювання, наприклад, за допомогою теплого 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 знеболення шляхом обережного застосування анальгетиків та застосування атропіну (у разі потреби), 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 ефекти

У високих дозах цей лікарський засіб може спричинити профузну діарею, шлунково-кишкову кровотечу, висипання та ураження нирок і печінки. Однак, щоб отримати відповідний терапевтичний ефект, цей лікарський засіб необхідно застосовувати у повній дозі.

Колхіцин може спричинити оборотне погіршення всмоктування вітаміну B₁₂, що порушує функцію слизової оболонки клубової кишки. У таблиці нижче підсумовано основні побічні ефекти колхіцину за частотою виникнення (кодування за словником MedDRA, версія 16.1): дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$), частота невідома (неможливо визначити на основі наявних даних).

Система органів	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко
-----------------	------------	-------	---------	-------	------------

Порушення з боку крові та лімфатичної системи	лейкопенія	тромбоцитоз, носова кровотеча, ураження кісткового мозку (апластична або гемолітична анемія, панцитопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз)	
Порушення з боку нервової системи			периферична моторна нейропатія, запаморочення, підвищена чутливість
Порушення з боку травної системи	нудота, блювання, діарея, чутливість у ділянці живота, спазми в животі, абдомінальний біль		
Порушення з боку гепатобіліарної системи		підвищений рівень аспартатаміно-трансферази (АСТ)	
Порушення з боку нирок та сечовидільних шляхів		ниркова недостатність	

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	алопеція	кропив'янка, везикулобульозні висипання, пурпура, еритема, набряк, свербіж
Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	міотонія, м'язова слабкість, м'язовий біль, рабдоміоліз, міопатія, підвищений рівень креатинфосфокінази	
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз		азооспермія, олігоспермія

Звітність щодо підозрюваних побічних реакцій

Звітність щодо підозрюваних побічних реакцій після затвердження лікарського засобу важлива. Це дає змогу продовжити моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності

5 років.

Умови зберігання

Зберігати у недоступному для дітей місці. Не потребує особливих умов зберігання.

Упаковка

По 30 таблеток у блістері; по 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Гаупт Фарма Амареґ ГмбХ.