KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KOLSİN 0.5 mg kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir kaplı tablet
Kolşisin 0,5 mg

Yardımcı maddeler:
Laktoz (sığır sütü kaynaklı) 50,0 mg
Ponceau 4R 0,005 mg
Şeker (sükroz) 61,000 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kaplı tablet
Kırmızı renkli yuvarlak kaplı tabletler halindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

KOLSİN, akut ve kronik gut (damla) hastalığı ve ailevi Akdeniz Ateşinin (FMF) profilaksi ve tedavisinde ve keza Behçet Hastalığı tedavisinde kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde kullanımı:
Akut gut artrit (ayrıca kalsiyum pirofosfat birikmesi):
Profilaktik olarak (krizlerin sıklığını ve şiddetini azaltmak için sürekli olarak): Başlangıçta günde bir defa 1 kaplı tablet kullanılır. Gerekirse doz günde iki defa l'er kaplı tablete çıkarılabilir. Hafif şiddetteki durumlarda haftada 1-4 defa l'er kaplı tablet kullanımı yeterli olabilir.

Akut atak durumunda:
Başlangıçta 1 mg (2 tablet), ardından 1 saat sonra 0,5 mg (1 tablet). 12 saat boyunca başka tablet alınmamalıdır.

Kronik gut artriti hastalarında; ürat düşürücü tedavi (ÜDT) veya ürikosürik ilaçla tedaviye başlama sırasında kolşisin ile gut atağı profilaksisi (günde iki kez 0,5 mg) akut alevlenme sıklığı ve şiddetinin yanı sıra rekürren alevlenme olasılığını azaltmıştır. Klinik verilere dayalı olarak, tedavi 6 aya kadar devam edebilir. Tedavi süresi, alevlenme sıklığı, gut hastalığı süresi, tofüs varlığı ve büyüklüğü gibi faktörler değerlendirilip kararlaştırılmalıdır.

Ailevi Akdeniz Ateşi ve amiloidoz baskılanmasında:
Profilaktik amaçla: Önce günde 1 defa 1 kaplı tablet verilir. Gerekiyorsa ve doz tolere edilebiliyorsa günde 2 mg'a kadar toplam doz bölünerek verilebilir. 2 veya 3'e bölünmek suretiyle toplam 2 mg'a kadar günlük dozlara çıkılabilir. Ancak bu hastalarda profilaktik kolşisinin amiloidozu önlediği gösterilmiş olduğundan tedavinin bırakılmaması tavsiye edilmektedir.
Kolşisin, Ailevi Akdeniz Ateşi ve amiloidoz ilişkili ataklarının önlenmesinde çok etkilidir.
Başlangıç dozu, 5 yaşından küçük çocuklar için ≤0,5 mg/gün (eğer tabletler 0,6 mg içeriyorsa ≤0,6 mg/gün), 5 ila 10 yaş arası çocuklar için 0,5-1,0 mg/gün (eğer tabletler 0,6 mg içeriyorsa 1,2 mg/gün), 10 yaşından büyük çocuklar ve yetişkinler için 1,0-1,5 mg/gün (eğer tabletler 0,6 mg içeriyorsa 1,8 mg/gün)'dür. Daha önceden bu komplikasyonlara sahip olan (örneğin amiloidoz) veya daha yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda, daha yüksek dozlar başlatılabilir.

Behçet Hastalığında:
Günde 2 veya 3 kez 1 tablet olarak kullanılır.

Uygulama şekli:
Ağızdan uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Böbrek fonksiyon yetmezliği (kreatin klerensi 10 - 50 mL/dk arasında olanlarda) olan erişkinlerde doz:
Profilaktik kullanım için: Günde bir defa 1 kaplı tablet (Akut gut artriti alevlenmesi, Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı).
Akut atak tedavisinde: Normal dozun yarısı (günde en fazla 3 mg) (Akut gut atağı durumu, Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı alevlenmesi).

Böbrek yetmezliğinde doz ayarlama:

Gut Alevlenmeleri

Gut Alevlenmeleri için Profilaksi: Hafif (tahmini kreatinin klirensi Clcr 50-80 mL / dak) ile orta (Clcr 30-50 mL / dak) böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda gut alevlenmelerinin profilaksisi için önerilen dozun ayarlanması gerekli değildir, ancak hastalar kolşisinin yan etkileri için yakından izlenmelidir. Bununla birlikte, şiddetli bozukluğu olan (Clcr 30 mL/dak altında olan) hastalarda başlangıç dozu günde 0,25 mg olmalıdır ve dozdaki herhangi bir artış yakın takip ile yapılmalıdır. Diyalize giren hastalarda gut alevlenmelerinin profilaksisi için, başlangıç dozları, yakından izlenerek haftada iki kez 0,25 mg verilmelidir.

Gut Alevlenmeleri için Tedavi: Hafif (tahmini kreatinin klirensi Clcr 50-80 mL / dak) ile orta (Clcr 30-50 mL / dak) böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda gut alevlenmelerinin profilaksisi için önerilen dozun ayarlanması gerekli değildir,ancak hastalar kolşisinin yan etkileri için yakından izlenmelidir. Bununla birlikte, şiddetli bozukluğu (Clcr 30 mL/dak altında olan) olan hastalarda, gut alevlenmelerinin tedavisi için dozun ayarlanması gerekmemekle birlikte, bir tedavi kürü 2 haftada bir defadan fazla tekrarlanmamalıdır. Tekrarlanan kürler gerektiren gut alevlenmeleri olan hastalar için alternatif tedaviye dikkat edilmelidir. Diyalize giren hastalarda gut alevlenmelerinin tedavisi için önerilen toplam doz

0,5 mg'lık tek bir doza (1 tablet) düşürülmelidir. Bu hastalar için tedavi kürü 2 haftada bir defadan fazla tekrarlanmamalıdır.

Profilaksi için KOLSİN alan böbrek yetmezliği olan hastalarda gut alevlenmelerinin KOLSİN ile tedavisi önerilmemektedir.

FMF:
Orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ve diyalize giren hastalarda dozlama yapılırken dikkatli olunmalıdır. Bu hastalar için doz azaltılmalıdır. Hafif (Clcr 50 - 80 mL / dak) ve orta (Clcr 30 - 50 mL / dak) böbrek yetmezliği olan hastalar, KOLSİN'in yan etkileri açısından yakından izlenmelidir. Doz azaltımı gerekli olabilir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar için (Clcr 30 mL / dakikadan az), 0,25 mg / gün ile başlayın; dozda herhangi bir artış, kolşisinin yan etkileri açısından hasta uygun şekilde izlenerek yapılmalıdır. Diyalize giren hastalar için önerilen toplam başlangıç dozu günde 0,25 mg (yarım tablet) olmalıdır. Yakın izleme ile dozlama artırılabilir. Dozdaki herhangi bir artış, kolşisinin yan etkileri açısından hasta yeterli şekilde izlenerek yapılmalıdır.

Karaciğer Yetmezliğinde Doz Ayarlama:

Gut Alevlenmeleri

Gut Alevlenmeleri için Profilaksi: Hafif ila orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda gut alevlenmelerinin profilaksisi için önerilen dozun ayarlanması gerekli değildir, ancak hastalar kolşisinin yan etkileri açısından yakından izlenmelidir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda gut alevlenmelerinin profilaksisi için doz azaltımı düşünülmelidir.

Gut Alevlenmeleri için Tedavi: Hafif ila orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda gut alevlenmelerinin tedavisi için, önerilen dozun ayarlanması gerekli değildir, ancak hastalar kolşisinin yan etkileri açısından yakından izlenmelidir. Bununla birlikte, şiddetli bozukluğu olan hastalarda gut alevlenmelerinin tedavisi için dozun ayarlanması gerekmez, ancak bir tedavi kürü 2 haftada bir defadan fazla tekrarlanmamalıdır.Gut alevlenmelerinin tedavisi için tekrarlanan kürler gerektiren bu hastalar için alternatif tedaviye dikkat edilmelidir.

Profilaksi için KOLSİN alan böbrek yetmezliği olan hastalarda gut alevlenmelerinin KOLSİN ile tedavisi önerilmemektedir.

FMF:
Hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar, kolşisinin yan etkileri açısından yakından izlenmelidir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz azaltımı düşünülmelidir.

Pediyatrik popülasyon:
Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı olan çocuklarda kullanımı:
5 yaşından küçük olanlarda günde bir defa 1 kaplı tablet; 5 yaş ve daha büyük olan çocuklarda günde iki defa l'er kaplı tablet.

Çocuklar büyüdükçe doz ayarlaması gerekebilir.

Not: Tedaviye başladığında 5 yaşından küçük olan çocuklarda, genellikle 7 yaş civarında dozda artış (günde 2 kaplı tablete artış) gerektiği; ve 5 yaşından sonra tedaviye başlanılan çocukların ise 12,5 yaş civarında doz artışına ihtiyaç gösterdiği (günde 3 kaplı tablet) bildirilmektedir.

Diğer endikasyonlar için kolşisinin etkinlik ve güvenliliği bilinmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda doz belirlenirken dikkatli olunmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Kolşisine ve KOLSİN'in içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda
- Kan diskrazisi (bir çeşit kan hastalığı) olanlarda
- Gebelikte
- Emziren ve çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda
- Ciddi renal rahatsızlıkta (kreatinin klerensi 10mL/dk altında olanlar)
- Ciddi hepatik rahatsızlıkta
- Diyaliz ya da kan değişimi ile uzaklaştırılamayan hemodiyaliz hastalarında
- P-glikoprotein (P-gp) ya da kuvvetli bir CYP3A4 inhibitörü kullanan, böbrek veya hepatik rahatsızlığı olan hastalarda (Bölüm 4.5'e bakınız)

kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kolşisin potansiyel olarak toksiktir, bu nedenle gerekli bilgi ve deneyime sahip bir doktor tarafından reçete edilen dozun aşılmaması önemlidir.

Kolşisin dar bir terapötik pencereye sahiptir. Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal gibi semptomlar ortaya çıkarsa tedavinin kesilmesi gereklidir.

Kolşisin, şiddetli kemik iliği baskılanmasına (agranülositoz, aplastik anemi, trombositopeni) neden olabilir. Kan sayımlarındaki değişiklik, kademeli veya çok ani olabilir. Özellikle aplastik anemi, yüksek bir ölüm oranına sahiptir. Kan sayımının düzenli olarak kontrol edilmesi önemlidir.

Hastalarda ateş, stomatit, boğaz ağrısı, uzun süreli kanama, morarma veya cilt bozuklukları gibi kan hücresi diskrazisini gösterebilecek belirti veya semptomlar gelişirse, kolşisin tedavisi derhal kesilmesi ve hemen tam hematolojik inceleme yapılması gereklidir.
Standart tedavi alan ve renal fonksiyon yetmezliği nedeniyle kolşisin plazma seviyeleri yüksek olan hastalarda nadiren karşılaşılan güçsüzlük halinin nedeni olarak daha çok kolşisin miyonöropatisi genellikle fark edilmeyip, polimiyoz veya üremik nöropati olarak yanlış teşhis konulmaktadır. Genellikle proksimal güçsüzlük ve yüksek serum kreatin kinaz seviyeleri görülür, fakat ilacın kesilmesinden 3 - 4 hafta sonra normale döner. Hafif ila orta dereceli renal yetmezliği olan hastalarda doz azaltılmalıdır (Bölüm 4.2 - Pozoloji ve uygulama şekli'ne bakınız).

Aşağıdaki durumlarda dikkatli olunması önerilir:

- Karaciğer veya böbrek yetmezliğinde
- Kalp-damar hastalığında
- Gastrointestinal bozukluklarda
- Yaşlı ve güçten düşmüş hastalarda
- Kan sayımı anormallikleri olan hastalarda

Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalar kolşisinin yan etkileri açısından dikkatle izlenmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

P-gp inhibitörleri ve/veya orta veya güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte uygulama, kolşisin maruziyetini artıracak ve bu da ölümler dahil kolşisin kaynaklı toksisiteye yol açabilecektir. Normal böbrek ve karaciğer fonksiyonu olan hastalarda bir P-gp inhibitörü veya orta veya güçlü CYP3A4 inhibitörü ile tedavi gerekiyorsa, kolşisin dozunun azaltılması veya kolşisin tedavisinin kesilmesi önerilir (bkz. bölüm 4.5).

Kolşisin, ileum mukozasının fonksiyonunu bozarak, vitamin B12'nin reversibl olarak yetersiz emilimine neden olur.

KOLSİN laktoz (sığır sütü kaynaklı) ve şeker (sükroz) içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, fruktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

KOLSİN renklendirici madde olarak Ponceau 4R içermektedir. Bu madde alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kolşisin, hem CYP3A4 inhbitörü için hem de taşıma proteini olan P-gp için bir substrattır. CYP3A4 veya P-gp inhibitörlerinin varlığında kandaki kolşisin konsantrasyonu artar. Makrolidler (klaritromisin ve eritromisin), siklosporin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, HIV proteaz inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, diltiazem ve disülfiram) gibi CYP3A4 veya P-gp inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımı sırasında ölümcül vakalar dahil olmak üzere toksisite bildirilmiştir. bkz. bölüm 4.4).

Kolşisin, hepatik ve renal yetmezliği olan ve P-glikoprotein inhibitörü ilaç (siklosporin, verapamil ya da kinidin) ya da güçlü CYP3A4 inihibitörü ilaç (ritonavir, atazanavir, indinavir, klaritromisin, telitromisin, itrakonazol, ketokonazol gibi) kullanan hastalarda kontrendikedir.

Normal böbrek veya karaciğer fonksiyonuna sahip hastalarda, bir P-gp inhibitörü veya güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ile tedavi gerekiyorsa, kolşisin dozunun azaltılması veya kolşisin tedavisinin kesilmesi önerilir (bkz. bölüm 4.4).

Bir P-gp inhibitörü ve/veya güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ile birlikte uygulandığında kolşisin dozajının 4 kat azaltılması önerilir. Orta derecede bir CYP3A4 inhibitörü ile birlikte uygulandığında kolşisin dozajının 2 kat azaltılması önerilir.

Güçlü ve orta derecede CYP3A4 inhibitörleri ve ayrıca P-gp inhibitörleri ile gerçekleştirilen *in vivo* çalışmalardan elde edilen etkileşim sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Tek doz 0,6 mg kolşisin olmadan veya birlikte	**Denek sayısı**	**Kolşisinin farmakokinetik parametrelerindeki %**	**Doz azaltma için kılavuz**

		değişim		
		C_{max}	AUC_{0-t}	
Güçlü CYP3A4 inhibitörleri Klaritromisin 7 gün boyunca günde iki kez 250 mg Ketokonazol 5 gün boyunca günde iki kez 200 mg Ritonavir 5 gün boyunca günde iki kez 100 mg	 N=23 N=24 N=18	 297 190 267	 339 287 345	4-kat Akut gut rejimi 3 günden daha erken olmamak üzere tekrarlanmalıdır.
Orta CYP3A4 inhibitörleri Verapamil ER 240 mg 5 gün boyunca Diltiazem ER 240 mg 7 gün boyunca Greyfurt suyu 4 gün boyunca günde iki kez 240 ml	 N=24 N=20 N=21	 130 129 93	 188 177 95	2-kat Akut gut rejimi en geç 3 gün içinde tekrarlanmalıdır.
Güçlü P-gp inhibitörleri Siklosporin 100 mg tek doz	N=23	324	317	4-kat Akut gut rejimi 3 günden daha erken olmamak üzere tekrarlanmalıdır.

Yan etkiler göz önünde bulundurulduğunda, kan sayımını etkileyebilecek veya karaciğer ve/veya böbrek fonksiyonu üzerinde olumsuz bir etkisi olabilecek ilaçların birlikte uygulanmasında dikkatli olunması önerilir.

Ayrıca, simetidin ve tolbutamid gibi etkin maddeler kolşisin metabolizmasını azaltır ve bu durumda kolşisin plazma seviyeleri yükselir.

Greyfurt suyu, kolşisin plazma seviyelerini artırabilir. Bu nedenle greyfurt suyu kolşisin ile birlikte alınmamalıdır.

Siyanokobalamin (B12 vitamini) geri dönüşümlü malabsorpsiyonu, bağırsak mukozasının değişen bir işlevi tarafından indüklenebilir.

Kolşisinin, statinler, fibratlar, siklosporin veya digoksin kombinasyonu ile miyopati ve rabdomiyoliz riski artar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:
Veri yoktur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi sırasında etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi:
Kolşisin *in vitro* ve *in vivo* genotoksiktir ve hayvan çalışmalarında teratojeniktir (bkz. bölüm 5.3). Bu nedenle kolşisin gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi:
Kolşisin anne sütüne geçer. Emziren kadınlarda kolşisin kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği / fertilite
Hayvanlarda kolşisin uygulaması doğurganlıkta önemli azalmalara neden olur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Kolşisinin araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisine ilişkin herhangi bir ayrıntı mevcut değildir. Bununla birlikte, uyuşukluk ve baş dönmesi olasılığı dikkate alınmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Kolşisinin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan yan etkiler arasında en sık görülenler gastrointestinal kanalla ve antimiyotik etkisiyle ilgilidir.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:
Bilinmiyor: Agranülositoz ile kemik iliği depresyonu ve aplastik anemi ve trombositopeni

Sinir sistemi hastalıkları:
Seyrek: Periferal nevrit, nöropati

Gastrointestinal sistem hastalıkları:
Yaygın: Kusma, diyare, abdominal ağrı, mide bulantısı
Bilinmiyor: Gastrointestinal hemoraji

Hepatobiliyer hastalıklar:
Bilinmiyor: Hepatotoksisite

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları:
Bilinmiyor: Alopesi, döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları:
Bilinmiyor: Miyopati ve rabdomiyoliz

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:
Bilinmiyor: Renal hasar

Üreme sistemi hastalıkları:
Bilinmiyor: Azospermi, amenore, dismenore, oligospermi

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Kolşisin dar bir terapötik pencereye sahiptir ve yüksek dozda aşırı derecede toksiktir. Toksisite riski altındaki hastalar özellikle böbrek veya karaciğer yetmezliği olan, gastrointestinal veya kalp hastalığı olan hastalar ve çok yaşlı hastalardır.

Kolşisinin doz aşımını takiben, semptomlar olmasa bile tüm hastalar acil tıbbi değerlendirme için sevk edilmelidir.

Klinik:
Akut doz aşımı belirtileri gecikebilir (ortalama 3 saat): mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, hemorajik gastroenterit, hacim azalması, elektrolit anormallikleri, lökositoz, şiddetli vakalarda hipotansiyon. İkinci faz olan ve hayatı tehdit eden komplikasyonlar, ilaç uygulamasından 24 ila 72 saat sonra gelişir: multisistem organ disfonksiyonu, akut böbrek yetmezliği, konfüzyon, koma, asendan periferik motor ve duyusal nöropati, miyokardiyal depresyon, pansitopeni, aritmiler, solunum yetmezliği, tüketim koagülopatisi. Ölüm genellikle solunum depresyonu ve kardiyovasküler kollapsın bir sonucudur. Sağ kalan hastalarda, akut doz aşımından yaklaşık 1 hafta sonra alopesi, rebound lökositoz ve stomatit ortaya çıkabilir.

Tedavisi:
Antidot mevcut değildir.

Akut zehirlenmeden sonraki bir saat içinde gastrik lavaj ile toksinler ortadan kaldırılmalıdır.
Vücut ağırlığının kg'ı başına 0,1 mg'dan fazla kolşisin alan yetişkinlerde ve herhangi bir miktarda kolşisin alan çocuklarda uygulamadan sonraki 1 saat içinde gastrik lavaj olarak oral aktif kömür düşünülür.

Hemodiyalizin etkinliği (yüksek görünür dağılım hacmi) yoktur.

Hastane ortamında yakın klinik ve biyolojik izlem gerçekleştirilmelidir.
Semptomatik ve destekleyici tedavi: Solunumun kontrolü, kan basıncının ve dolaşımın korunması, sıvı ve elektrolit dengesizliğinin düzeltilmesi.
Yetişkinler için ölümcül doz oranı (7-65 mg tek doz) büyük ölçüde değişkendir, ancak genellikle yaklaşık olarak 20 mg'dır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antigut ilaçlar, ürik asit metabolizmasına etkisiz preparatlar

ATC Kodu: M04AC01

AGREE (Acute Gut Flare Receiving Colchicine Assessment) çalışmasında, düşük ve yüksek doz kolşisin, plasebo kontrollü randomize bir tasarım kullanılarak karşılaştırılmıştır. Yüksek doz uzun süreli kolşisin rejimi (6 saatte toplam 4,8 mg) plasebo ile ve düşük doz kısaltılmış rejimle (1 saatte toplam 1,8 mg, yani 1,2 mg ardından 1 saatte 0,6 mg) karşılaştırılmıştır. Her iki kolşisin rejiminin; yüksek doz grubunda %32,7, düşük doz grubunda %37,8 ve plasebo grubunda (plaseboya karşı sırasıyla P=0,034 ve P=0,005) %15,5 yanıt ile plasebodan önemli ölçüde daha etkili çıktığı gözlenmiştir. Birincil 24 saat sonundaki sonuçlar, erken akut gut alevlenmesi için yüksek doz kolşisine kıyasla etkinlik kaybı olmaksızın düşük doz kolşisinin üstün güvenliğini gösterir (alevlenme başlangıcından sonraki 12 saat içinde kendi kendine uygulanır). Bu çalışmada gerçekleştirilen farmakokinetik analiz, sağlıklı gönüllülerde uygulamadan yaklaşık 12 saat sonra kolşisin plazma konsantrasyonunun önemli ölçüde azaldığını göstermiştir.

Kronik gut artriti için allopurinolün başlatılması sırasında kolşisin profilaksisi (günde iki kez 0,6 mg), akut alevlenmelerin sıklığını ve şiddetini azaltmıştır ve tekrarlayan alevlenme olasılığını azaltmıştır. Klinik verilere göre tedaviye 6 ay kadar devam edilebilir. Alevlenme profilaksisini daha fazla değerlendirmek için 6 aya kadar, 6 aydan sonra ve daha sonraki zamanlarda gerçekleştirilen prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gut tedavisinde kolşisinin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Kolşisin, granülositlerin iltihaplı bölgeye göçünü engelleyerek, ürat kristallerine verilen inflamatuvar yanıta karşı etki gösterdiği düşünülmektedir. Kolşisinin mikrotübüllerle etkileşimi gibi diğer özellikleri de tedavide katkıda bulunabilir. Etki başlangıcı, oral uygulamadan yaklaşık 12 saat sonradır ve 1 ila 2 gün sonra maksimumdur.

Kolşisin, akut gut şikayetlerinin giderilmesinde ve nüksün önlenmesinde kullanılmaktadır.

Bu etkinin nedeni kolşisinin lökosit motilitesini, fagositozu ve laktik asit üretimini azaltması ile izah edilmektedir.

İlk dozu takiben 12 saat içerisinde akut gut artrit tedavisinde etki göstermeye başlar ve ağrı ve şişlik azalır. Semptomlar genellikle 48 - 72 saat sonra kaybolur.

Kolşisin ayrıca ürat düşürücü tedavi (ÜDT) veya ürikozürik ajanlarla tedavinin ilk birkaç ayında görülen akut atakları önlemek ve nüks profilaksisi için de kullanılmaktadır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
Kolşisin, oral uygulamadan sonra hızla ve neredeyse tamamen emilir. Doruk plazma konsantrasyonlarına genellikle 30 ila 120 dakika sonra ulaşılır. Terminal yarı ömrü 3 ila 10 saattir.

Dağılım:
Plazma proteinlerine % 30 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:
Karaciğerde kısmen deasetile olur ve değişmemiş ilaç ve metabolitleri halinde safrayla atılır ve bağırsaklardan tekrar emilir.

Eliminasyon:
Kolşisin büyük ölçüde (%80) değişmeden ve metabolitler halinde feçesle, %10 - 20 kadarı da idrarla atılır. Karaciğer yetmezliği olanlarda renal atılım daha fazladır.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:
Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği
Kolşisin, sağlıklı deneklerde idrarla önemli ölçüde atılır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kolşisin klirensi azalır. Diyalize giren son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda kolşisinin toplam vücut klirensi %75 oranında azalmıştır.
Böbrek yetmezliğinin kolşisinin farmakokinetiği üzerindeki etkisi, ailevi Akdeniz ateşi (AAA) olan, böbrek yetmezliği olan (n=4) ve olmayan (n=5) 5 kadın ve 4 erkek hastalarda yapılan bir çalışmada değerlendirilmiştir. Ortalama yaş 30'du (19-42 yıl). Böbrek yetmezliği olan 5 hastanın hepsinde biyopsi ile kanıtlanmış amiloidoz vardı; 4'ü rutin hemodiyalizdeydi ve 1'inde serum kreatinin CL'si 15 ml/dk idi. Bu nedenle ciddi böbrek yetmezliğine sahip olarak sınıflandırılabilirler. 500 mikrogram alan sirozlu 1 denek dışında deneklere 1 mg kolşisin verildi. Normal böbrek fonksiyonu olanlarla karşılaştırıldığında böbrek yetmezliği olan hastalarda kolşisin CL'de 4 kat azalma gözlendi (0,168 ± 0,063 l/sa/kg ve 0,727 ± 0,110 l/sa/kg). Terminal yarılanma ömrü, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar için 18.8 ± 1.2 saat ve normal böbrek fonksiyonu olanlar için 4.4 ± 1.0 saat idi. Dağılım hacmi gruplar arasında benzerdi. Sirozlu hasta, normal böbrek fonksiyonu olan deneklere kıyasla 10 kat daha düşük CL'ye sahipti.

Pediyatrik popülasyon
Çocuklarda farmakokinetik veri mevcut değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Genotoksisite
Bir çalışmada, bir bakteri testi, kolşisinin hafif bir mutajenik etkiye sahip olduğunu gösterdi.
Bununla birlikte, diğer iki bakteri testi ve Drosophila *melanogaster*'de yapılan bir test, kolşisinin mutajenik olmadığı bulunmuştur.

Testler, kolşisinin kromozomal anormallikleri ve mikronükleusları indüklediğini ve bir miktar DNA hasarına neden olduğunu göstermiştir.

Teratojenite
Hayvanlar üzerinde yapılan testler kolşisinin teratojenik olduğunu göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Her bir çekirdek kaplı tablet :
Laktoz (sığır sütü kaynaklı)
Mısır nişastası
Primojel
Ponceau 4R
Talk
Mg-stearat

Seker kaplama tabakası:
Şeker (sükroz)
Arap zamkı
Talk
Titandioksit
Ponceau 4R
Ewaks

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Işıktan korunmalıdır
Bu ürün ve/veya ambalajı herhangi bir bozukluk içeriyorsa kullanılmamalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

60 kaplı tabletlik blister ambalajlarda.

6.6 Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir kullanma talimatı yoktur.
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

İ.E. Ulagay İlaç Sanayii Türk A.Ş.
Maslak Mah. Sümer Sok. No: 4
Maslak Office Building Kat: 7-8
34485 Maslak, Sarıyer/İstanbul
Tel.: (212) 467 11 11
Fax: (212) 467 12 12

8. RUHSAT NUMARASI

123/30

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 18.02.1976
Ruhsat yenileme tarihi : 06.10.2007

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

../../...