

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Rixcol przeznaczone do publicznej wiadomości**

### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

#### Dna moczanowa

Dna moczanowa jest chorobą o zasięgu ogólnoswiatowym. Szacuje się, że w latach 2000 - 2007 w Zjednoczonym Królestwie, choroba ta występowała u 5,9% mężczyzn i 2% kobiet, przy czym częstość występowania rośnie wraz z wiekiem. Do zachorowania na dnę moczanową dochodzi najczęściej między 30 - 60 rokiem życia.

Około 90% pacjentów z dną moczanową jest niezdolnych do usuwania z organizmu z moczem moczanu (minerału będącego produktem końcowym metabolizmu określonych produktów spożywczych), co prowadzi do jego zalegania w tkankach lub osadzania kryształów w stawach. Większość pozostałych pacjentów spożywa nadmierne ilości puryn (związków organicznych obecnych praktycznie we wszystkich produktach spożywczych metabolizowanych do kwasu moczowego) lub wytwarza nadmierne ilości kwasu moczowego.

Jednym z głównych elementów leczenia dny moczanowej jest łagodzenie bólu, niedopuszczenie do zaostrzenia choroby oraz zapobieganie odkładaniu się kryształów moczanu w nerkach, co może prowadzić do tworzenia się kamieni nerkowych lub rozwinięcia się nefropatii moczanowej (gwałtownie pogarszającej funkcje nerek).

### **VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

#### Ostra dna moczanowa

Skuteczność kolchicyny w leczeniu ostrej dny moczanowej została potwierdzona w dwóch badaniach klinicznych przeprowadzonych na 146 pacjentach. W jednym z badań udowodniono, że leczenie zarówno małą (1,8 mg), jak i dużą dawką (4,8 mg) kolchicyny jest istotnie bardziej skuteczne niż placebo (substancja niewykazująca działania leczniczego), z 37,8% odpowiedzią na leczenie w grupie leczonej małą dawką oraz 32,7% odpowiedzią w grupie leczonej dużą dawką kolchicyny i 15,5% odpowiedzią w grupie placebo. W drugim badaniu wykazano, że istotnie większy odsetek pacjentów leczonych kolchicyną odpowiada na leczenie w ciągu 48 godzin zarówno w odniesieniu do skuteczności klinicznej jak i w łagodzeniu bólu (odpowiednio 64% i 73%) w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 23% i 36%).

#### Zapobieganie zaostrzeniom dny moczanowej

Badania kliniczne wykazały znaczne zmniejszenie liczby zaostrzeń po podaniu kolchicyny razem z allopurinolem lub probenecydem w porównaniu z monoterapią lekami obniżającymi stężenie moczanu. U pacjentów otrzymujących kolchicynę z probenecydem obserwowano znacznie niższy wskaźnik zaostrzeń dny moczanowej miesięcznie w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Napady dny moczanowej wystąpiły u 33% pacjentów w grupie otrzymującej allopurinol z kolchicyną (21 pacjentów) i u 77% pacjentów w grupie otrzymującej placebo (22 pacjentów).

### **VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia**

Na podstawie dostępnych danych nie zidentyfikowano braków w wiedzy na temat korzyści z leczenia, które wymagałyby przeprowadzenia badań skuteczności po wydaniu pozwolenia. Ponadto, brak jest dowodów sugerujących odmiennosc wyników leczenia w którejkolwiek podgrupie populacji docelowej, dla któregokolwiek wskazania, biorąc pod uwagę takie czynniki, jak wiek, płeć, rasa lub zaburzenia funkcji narządów.

### **VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania**

#### **Istotne zidentyfikowane ryzyko**

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne informacje</b>	<b>Możliwość zapobiegania</b>
---------------	----------------------------	-------------------------------

Zmniejszenie produkcji komórek odpornościowych, transportujących tlen i (lub) odpowiedzialnych za normalną krzepliwość krwi (ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego)	Kolchicyna powoduje znaczne zmniejszenie produkcji komórek odpornościowych, transportujących tlen i (lub) odpowiedzialnych za normalną krzepliwość krwi (agranulocytoza, anemia aplastyczna i trombocytopenia). Zmiana liczby krwinek może mieć charakter stopniowy lub nagły. Wysokim wskaźnikiem śmiertelności charakteryzuje się zwłaszcza anemia aplastyczna. W przypadku pojawienia się u pacjentów objawów wskazujących na zmniejszenie produkcji krwinek, takich jak gorączka, stany zapalne jamy ustnej, ból gardła, długotrwałe krwawienie, zasinienia i problemy skórne, należy natychmiast przerwać leczenie kolchicyną i przeprowadzić pełne badanie morfologii krwi.	Tak, poprzez przeprowadzanie okresowych badań krwi. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentów z nieprawidłową liczbą krwinek.
Interakcje z niektórymi inhibitorami enzymów wątrobowych (interakcje z inhibitorami CYP3A4 oraz P-glikoproteiny)	Kolchicyna jest substratem zarówno CYP3A4, jak i białka transportowego P-glikoproteiny (enzymy wątrobowe). Obecność inhibitorów CYP3A4 oraz P-glikoproteiny, powoduje zwiększenie stężenia kolchicyny we krwi. Toksyczność, w tym przypadki śmiertelne zgłaszano podczas jednoczesnego podawania kolchicyny i inhibitorów CYP3A4 oraz inhibitorów P-glikoproteiny, takich jak makrolidy (klarytromycyna i erytromycyna), cyklosporyna, ketokonazol, itraconazol, worykonazol, inhibitory proteazy HIV, blokery kanałów wapniowych (werapamil i diltiazem). Podczas przyjmowania kolchicyny nie należy pić soku grejpfrutowego.	Tak, poprzez dostosowanie dawki, jeżeli leczenie inhibitorami CYP3A4 oraz P-glikoproteiny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i wątroby jest konieczne. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych inhibitorów i kolchicyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Choroby układu mięśniowego, w tym rozpad tkanki mięśniowej (miopatia i rabdomioliza)	Ryzyko rozpadu tkanki mięśniowej wzrasta przy jednoczesnym stosowaniu kolchicyny oraz statyn, fibratów, cyklosporyny lub digoksyny.	Metoda zapobiegania ryzyku pozostaje nieznana.
Stosowanie u pacjentów ze zdiagnozowaną nadwrażliwością (alergią) na kolchicynę lub substancje pomocnicze	Kolchicyna może wywołać reakcje alergiczne u pacjentów ze zdiagnozowaną nadwrażliwością na kolchicynę lub substancje pomocnicze.	Nie stosować kolchicyny u pacjentów ze zdiagnozowaną nadwrażliwością na kolchicynę lub substancje pomocnicze.

### Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Stosowanie kolchicyny u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania (stosowanie leku w niezarejestrowanych wskazaniach, w tym u pacjentów poddawanych hemodializie i z ciężką niewydolnością nerek, nietolerancją laktozy)	Całkowita eliminacja kolchicyny z organizmu jest zaburzona u dializowanych pacjentów w końcowym stadium choroby nerek. Ponadto, hemodializa nie powoduje usunięcia kolchicyny z surowicy. Produkt leczniczy zawiera laktulozę. Pacjenci z nietolerancją laktozy nie powinni przyjmować kolchicyny. Przyjmowanie kolchicyny przez pacjentów z nietolerancją laktozy może spowodować zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.
Przedawkowanie	Ze względu na wąski indeks terapeutyczny kolchicyny (przedział dawek powodujący skuteczne leczenie choroby przy zachowaniu bezpieczeństwa terapii), pomiędzy dawką efektywną a dawką powodującą przedawkowanie występuje bardzo niewielka różnica. Ponadto, podawanie niektórych leków wraz z kolchicyną lub podawanie jej u niektórych grup pacjentów może

	zwiększyć ryzyko toksyczności. Jednakże, ze względu na pełne opracowanie profilu bezpieczeństwa kolchicyny oraz wystarczającą ilość informacji dotyczących potencjalnych dawek, możliwe jest monitorowanie objawów przedawkowania.
Błędy medyczne	Ze względu na wąski indeks terapeutyczny kolchicyny, pomiędzy dawką efektywną a dawką powodującą przedawkowanie występuje bardzo niewielka różnica. Ponadto, podawanie niektórych leków wraz z kolchicyną lub podawanie jej u niektórych grup pacjentów może zwiększyć ryzyko toksyczności.

### Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Stosowanie u pacjentów z upośledzeniem czynności serca (stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca)	Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z upośledzeniem funkcji serca.
Stosowanie u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby (stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby)	Istnieje ograniczona ilość danych w literaturze dotycząca wpływu kolchicyny na organizm pacjentów z upośledzeniem funkcji wątroby
Stosowanie u pacjentów z upośledzeniem czynności układu pokarmowego (stosowanie u pacjentów z chorobami układu pokarmowego)	Najczęściej zgłaszane działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego obejmują biegunkę, nudności, wymioty, bóle brzucha i skurcze. U większości pacjentów występują one po ok. 8 - 12 godzinach po zażyciu leku, zwłaszcza w przypadku przyjęcia maksymalnej dawki. Z związku z powyższym, zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z zaburzeniami układu pokarmowego.
Stosowanie u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek (stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek)	Możliwość całkowitej eliminacji kolchicyny z organizmu zmniejsza się 4-krotnie u dializowanych pacjentów w końcowym stadium choroby nerek. Brak bezpośrednich dowodów z badań klinicznych lub uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu wskazujących, że kolchicyna jest przeciwwskazana do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Jednakże, ze względu na wąski indeks terapeutyczny, nie zaleca się stosowania kolchicyny u tej grupie pacjentów. Wpływ łagodnego do umiarkowanego zaburzenia czynności nerek na działanie kolchicyny w organizmie jest nieznan, niemniej jednak należy ją stosować u takich pacjentów z ostrożnością.
Stosowanie u pacjentów starszych (> 65 roku życia)	Profil działań niepożądanych kolchicyny u zdrowych osób młodych (18 - 30 rok życia) i osób w podeszłym wieku (> 60 roku życia) otrzymujących pojedynczą dawkę kolchicyny 0,6 mg był porównywalny, z wyjątkiem zwiększonego ciśnienia krwi, częściej zgłaszanego w grupie osób w podeszłym wieku, niż u młodych. Zwiększony współczynnik częstości zgłaszania zwiększonego ciśnienia krwi może być związany z ogólnie wyższym wskaźnikiem występowania nadciśnienia u osób w podeszłym wieku. Ponadto, ponieważ u osób w podeszłym wieku częściej występują zaburzenia czynności nerek lub wątroby, ryzyko działań niepożądanych może ulec zwiększeniu podczas podania kolchicyny.
Stosowanie podczas ciąży i laktacji	Brak odpowiednich i kontrolowanych badań dotyczących podawania kolchicyny u kobiet w ciąży. Dane z literatury sugerują, że pomimo przenikania kolchicyny przez łożysko, podawanie dawek terapeutycznych nie ma negatywnego wpływu na płodność kobiet lub mężczyzn, ani nie powoduje działań niepożądanych u matki i dziecka. Zaobserwowano obecność kolchicyny w mleku ludzkim w stężeniach podobnych do występujących u matki, nie odnotowano jednak działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią. Dostępne, ograniczone informacje sugerują, że niemowlęta karmione wyłącznie piersią przyjmują mniej, niż 10% dawki przyjętej przez matkę.

### VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystyki produktów leczniczych (ChPL), które dostarczają lekarzom, farmaceutom i fachowym pracownikom opieki zdrowotnej szczegółów, w jaki sposób stosować produkt leczniczy oraz informują o zagrożeniach i zaleceniach dotyczących ich minimalizacji. Skrócona wersja tego dokumentu, napisana potocznym językiem, dostarczana jest w formie ulotki dla pacjenta. Działania przedstawione w tych dokumentach są znane jako rutynowe narzędzia minimalizacji ryzyka.

Ten produkt leczniczy nie ma dodatkowych narzędzi minimalizacji ryzyka.

### VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Brak trwających i planowanych badań porejestacyjnych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania kolchicyny.

### VI.2.7. Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Główne zmiany w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
Nd.	Nd.	Nd.	Nd.
2.0	7-10-2014	<p>Dodatkowe ryzyko oprócz ryzyk zidentyfikowanych w planie zarządzania ryzykiem (PZR):</p> <p>Zidentyfikowane ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Stosowanie u pacjentów ze zdiagnozowaną nadwrażliwością na kolchicynę lub substancje pomocnicze</li></ul> <p>Potencjalne ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- stosowanie leku w niezarejestrowanych wskazaniach, w tym u pacjentów poddawanych hemodializie, z ciężką niewydolnością nerek i nietolerancją laktozy</li><li>- przedawkowanie</li><li>- błąd medyczny</li></ul> <p>Brakujące informacje:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności serca</li><li>- stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby</li><li>- stosowanie u pacjentów z chorobami układu pokarmowego</li><li>- stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (&gt; 65 roku życia)</li><li>- stosowanie podczas ciąży i karmienia piersią</li></ul> <p>Eliminacja ryzyka „toksyczności wywołanej przez kolchicynę”.</p>	PZR został zaktualizowany w oparciu o PRAR, Dzień 70.

3.0	21-01-2015	Ryzyka nie uległy zmianie.	PZR został zaktualizowany w oparciu o PRAR, Dzień 145, wymagane zmiany w ulotce miały wpływ na proponowany RMM
3.1	04-03-2015	Ryzyka nie uległy zmianie.	PZR został zaktualizowany w oparciu o PRAR, Dzień 180 i 195, wymagane zmiany w ulotce miały wpływ na proponowany RMM