

VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie produktu leczniczego COLCHICAN

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby

Dna moczanowa jest chorobą przewlekłą układu kostno-mięśniowego związaną z zaburzeniami metabolizmu kwasu moczowego. Choroba występuje zdecydowanie częściej u mężczyzn niż u kobiet, zazwyczaj u osób po 40-ym roku życia i otyłych. Dotyka ona około 1-2% populacji zachodniej i staje się coraz bardziej rozpowszechniona. Szacuje się, że ilość osób cierpiących na dnę moczanową podwoiła się między rokiem 1990 a 2010. Uważa się, że przyrost ten jest skutkiem wzrostu długości życia, zmian w diecie, niezdrowego stylu życia oraz zwiększenia zachorowalności na choroby związane z dna, to jest zespół metaboliczny, wysokie ciśnienie krwi, choroby cywilizacyjne. Do czynników wpływających na rozwój choroby zaliczyć można wiek, płeć, rasę oraz porę roku. U mężczyzn powyżej 30 roku życia i kobiet w wieku powyżej 50 lat częstość występowania dny wynosi 2%. W USA dna występuje dwa razy częściej u Afroamerykanów płci męskiej niż u Euroamerykanów. Zachorowalność jest szczególnie wysoka u populacji zamieszkujących wyspy Pacyfiku i Maorysów z Nowej Zelandii, ale niska u australijskich Aborygenów, pomimo wyższego średniego stężenia kwasu moczowego we krwi. Choroba jest także rozpowszechniona w Chinach, Polinezji i zurbanizowanych terenach Afryki Subsaharyjskiej. Niektóre badania wykazały, że ataki dny pojawiają się częściej wiosną. Związane jest to prawdopodobnie z sezonową zmianą diety, spożyciem alkoholu, aktywnością fizyczną i temperaturą.

Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF) jest chorobą zapalną, uwarunkowaną genetycznie, spowodowaną mutacją w genie *MEFV* w locus 16p3, który koduje marenostrynę (puryna). Dziedziczona jest autosomalnie recesywnie. Dosięga ona głównie ludzi pochodzących z rejonu Morza Śródziemnego i Bliskiego Wschodu. Około 5-10% przypadków FMF jest opornych na leczenie kolchicyną. W tych przypadkach dodanie anakinry do farmakoterapii często przynosi poprawę.

Kolchicyna przeznaczona jest do stosowania przez osoby cierpiące na ostre napady dny moczanowej. Preparat przeznaczony jest dla osób dorosłych, nie należy stosować go podczas karmienia piersią, a stosowanie podczas ciąży jest dopuszczalne tylko w razie bezwzględnej konieczności. Produkt stosować ostrożnie u osób w podeszłym wieku.

VI.2.2. Omówienie korzyści wynikających z leczenia

Kolchicyna jest alkaloidem pochodzącym z zimowitu jesiennego (*Colchicum autumnale*). Alkaloid ten uznawany jest za unikalną substancję o działaniu przeciwzapalnym,

która jest skuteczna zarówno w leczeniu, jak i zapobieganiu napadów dny moczanowej, jak również w terapii FMF.

Preparat kolchicyny jest znany i stosowany w Polsce od ponad 10 lat. Na terenie Unii Europejskiej kolchicynę wprowadzono do obrotu po raz pierwszy w 1947 r. Niewielkie dawki kolchicyny, z uwzględnieniem czynności nerek, są stosowane w profilaktyce napadów bólowych dny. Kolchicyna działa najskuteczniej w ciągu pierwszych 12 do 36 godzin od początku napadu dny.

W jedynym, przeprowadzonym dotychczas, randomizowanym badaniu z zastosowaniem placebo, spośród 43 pacjentów 22 osoby otrzymywały kolchicynę w dawce doustnej 1 mg a następnie po 0,5 mg co 2 godziny aż do ustąpienia dolegliwości lub do wystąpienia objawów toksycznych. U 73% pacjentów uzyskano zmniejszenie się bólu o ponad 50% w ciągu 48 godzin, jednak objawy toksyczne ze strony przewodu pokarmowego nie pozwoliły na uzyskanie pełnej poprawy klinicznej. Wymioty i/lub biegunka wystąpiły u wszystkich pacjentów w tej grupie, w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki kolchicyny (średnio po 6,7 mg na dobę).

Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi (EULAR - *European League Against Rheumatism*) w wyniku badania delfickiego proponuje podawanie niższych dawek kolchicyny (maksymalnie 3 tabletki po 0,5 mg w ciągu pierwszych 24 godzin) dla zapewnienia efektywności terapii i zminimalizowania objawów toksycznych. W randomizowanym, wielośrodkowym badaniu AGREE przeprowadzonym, w 2007 roku zastosowano dawkę 3 razy po 0,6 mg lub 8 razy po 0,6 mg w ciągu 24 godzin napadu bólowego dny. Oba schematy podawania leku były równie skuteczne, a mniejsza dawka wykazywała mniejsze objawy toksyczne. Pacjenci w tym badaniu mieli prawidłową czynność nerek i nie jest jasne, jak niewielka dawka kolchicyny może być równie skuteczna jak glikokortykoidy. W sumie badania przeprowadzono u 184 pacjentów w napadzie bólowym dny, z czego 28 na 74 pacjentów (37,8%) zakwalifikowano do niskiej dawki kolchicyny, 17 z 52 (32,7%) – do grupy otrzymującej wysokie dawki kolchicyny a 9 z 58 pacjentów (34,6%) otrzymywało placebo.

FDA zdecydowanie wycofała pozwolenie na stosowanie kolchicyny dożylnie.

W przypadku rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej (FMF) kolchicyna jest lekiem z wyboru od 1972 roku. Jej działanie w FMF polega na zapobieganiu ataków choroby: gorączki, zapalenia błon surowiczych (opłucnej, otrzewnej i osierdza) trwających 24 – 72 godziny. Ponadto stosowanie kolchicyny zmniejsza nasilenie amyloidozy towarzyszącej rodzinnej gorączce śródziemnomorskiej i będącej najpoważniejszym jej powikłaniem.

Również i w tym przypadku wykorzystywane są w terapii główne mechanizmy działania kolchicyny polegające na zahamowaniu odczynu zapalnego opisane powyżej.

Minimalna dawka kolchicyny w FMF dla dorosłych jest ustalona na 1,0 mg dziennie, dla dzieci dawki nie ustalono [Cerquaglia i wsp. 2005]. W celu zmniejszenia dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego autorzy ci zalecają dietę bez laktozy oraz podawanie leków zwalczających rozrost bakterii jelitowych a zwłaszcza infekcji *Helicobacter pylori*.

Wyniki badań przedstawionych w dostępnym piśmiennictwie potwierdzają skuteczność działania kolchicyny w stanach chorobowych wymienionych przez producenta.

VI.2.3. Brakujące dane odnoszące się do korzyści wynikających z leczenia

Kolchicyna jest lekiem stosowanym od wielu lat. Na podstawie dostępnych danych nie zidentyfikowano braków w wiedzy na temat korzyści leczenia, które wymagałyby przeprowadzenia badań skuteczności po wydaniu pozwolenia. Brak jest informacji odnośnie stosowania preparatu u dzieci poniżej 18 lat oraz kobiet w ciąży i karmiących piersią, przyjmowanie leku w tych populacjach nie jest zalecane lub przeciwwskazane.

VI.2.4. Podsumowanie kwestii dotyczących bezpieczeństwa

Istotne rozpoznane ryzyko

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
Dolegliwości układu pokarmowego: wymioty, biegunka, nudności, bóle brzucha	Pacjenci ze schorzeniami przewodu pokarmowego mogą odczuwać zaostrzenie objawów.	Tak, jeśli wystąpią działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego należy natychmiast przerwać podawanie.
Zaburzenia czynności nerek	U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek mogą wystąpić zaburzenia szpiku kostnego, agranulocytoza, neuromiopia, miopatia lub rabdomioliza. Jednoczesne stosowanie cyklosporyny lub antybiotyków makrolidowych i produktu Colchican może zaostrzać te objawy.	Tak, przed rozpoczęciem stosowania leku Colchican należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą. Należy zachować szczególną ostrożność, gdy u pacjenta występują zaburzenia funkcji nerek. Produkt jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek.
Nietolerancja niektórych cukrów	Produkt zawiera 117,32 mg laktozy jednowodnej.	Tak, produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
		występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy
Niedobór witaminy B₁₂	Kolchicyna podawana doustnie może indukować odwracalny zespół złego wchłaniania, o czym świadczy zmniejszone wchłanianie witaminy B ₁₂ , tłuszczu, sodu, potasu azotu, ksylozy i innych cukrów	Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.
Interakcje z cyklosporyną, inhibitorami reduktazy HMG-CoA (statyny) lub antybiotykami makrolidowymi	Jednoczesne stosowanie produktu Colchican z cyklosporyną, inhibitorami reduktazy HMG-CoA (statyny) lub antybiotykami makrolidowymi, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może wywoływać zaburzenia szpiku kostnego, agranulocytozę, neuromiopatię, miopatię lub rabdomiolizę.	Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowanych lekach, takich jak cyklosporyna, statyny (leki zmniejszające stężenie cholesterolu np. simwastatyna, lowastatyna) lub antybiotyki z grupy makrolidów (erytromycyna, klarytromycyna).
Interakcje z inhibitorami cytochromu P-450 takie jak cymetydyna lub erytromycyna	Inhibitory cytochromu P-450 takie jak cymetydyna lub erytromycyna mogą powodować zwiększenie stężenia substancji czynnej we krwi.	Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Co wiadomo (w tym powód, dla którego jest to traktowane jako potencjalne ryzyko)
Nie dotyczy	Nie dotyczy

Istotne brakujące informacje

Ryzyko	Co wiadomo
Stosowanie leku u dzieci poniżej 18 lat	Colchican nie jest zalecany u dzieci poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Ryzyko	Co wiadomo
Stosowanie leku w okresie ciąży	Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Colchican u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy są niewystarczające. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Colchican nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.
Stosowanie leku podczas karmienia piersią	Nie ma wystarczających danych dotyczących przenikania kolchicyny do mleka zwierząt lub kobiet karmiących piersią. Dane fizyko-chemiczne i dostępne dane farmakodynamiczno-toksykologiczne wskazują na przenikanie substancji czynnej do mleka matki, dlatego nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Produktu Colchican nie wolno stosować w okresie karmienia piersią.
Stosowanie leku u osób w wieku podeszłym	Colchican należy ostrożnie stosować u pacjentów w podeszłym wieku. Wiek jest czynnikiem ryzyka zatrucia kolchicyną – całkowity klirens kolchicyny i objętość dystrybucji u osób w wieku podeszłym były zmniejszone o połowę, co wskazuje na ryzyko akumulacji leku. Biegunka, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym, może być przyczyną poważnych zaburzeń metabolicznych wynikających głównie z odwodnienia.
Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn	Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na możliwość wystąpienia zawrotów głowy po zażyciu produktu nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

VI.2.5. Podsumowanie środków minimalizacji ryzyka

Profil bezpieczeństwa kolchicyny jest dobrze poznany na przestrzeni wielu lat jej użytkowania. Nie zidentyfikowano nowych zagrożeń dla preparatów kolchicyny, które wpływałyby na stosunek korzyści do ryzyka. Nie ma konieczności planowania dodatkowych działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

VI.2.6. Przewidywany plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia

Nie planuje się przeprowadzenia badań bezpieczeństwa i skuteczności dla produktu COLCHICAN po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

VI.2.7. Podsumowanie zmian wprowadzonych do Planu Zarządzania Ryzykiem

Nie dotyczy.