

**РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ**  
**для лікарського засобу**  
**КОЛХІВІН**  
**таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 0,6 мг**  
**(Colchicine)**

**VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання**

**Напади подагри:**

Подагра є найпоширенішою формою запального артриту і пов'язана з порушенням якості життя. Підвищення рівня сечової кислоти (ССК) у сироватці крові або гіперурикемія є важливою передумовою розвитку подагри. Коли рівень ССК підвищується, а фізіологічний поріг насичення сечовою кислотою в рідинах організму перевищується, в суглобах та навколо них відбувається утворення та відкладення кристалів мононатрію урату (МНУ). Клінічні прояви відкладення кристалів МНУ включають гострі напади сильного болю та запалення, що вражають периферичні суглоби, найчастіше перший плюснефаланговий (ПФ) суглоб, хронічне пошкодження суглобів та поверхневі відкладення кристалів МНУ в суглобах та шкірі (Roddy E, Doherty M: *Epidemiology of gout. Arthritis Research & Therapy* 2010, 12:223.).

У дослідженні, заснованому на опитуванні Національного обстеження здоров'я та харчування США (NHANES), проведеному в 2007-2008 рр., 3,9% населення США повідомили про діагно подагри, поставлений лікарем. У дослідженні, яке використовувало національну базу даних про охорону здоров'я в Кореї, поширеність подагри зросла з 3,49 (95% ДІ 3,48-3,51) на 1000 осіб у 2007 році до 7,58 (95% ДІ 7,55-7,60) на 1000 осіб у 2015 році. Частота випадків подагри становила 1,52 (95% ДІ, 1,51\_1,53) в Кореї в 2009 році і зросла до 1,94 (95% ДІ, 1,93-1,95) на 1000 осіб у 2015 році. Співвідношення чоловіків та жінок становило > 5: 1 в усі моменти часу. У Великій Британії, на основі даних клінічних досліджень (CPRD), поширеність подагри у 2012 р. становила 2,49% (95% ДІ 2,48 2,51%), із збільшенням на 64% з 1997 по 2012 рр.; а частота випадків становила 1,77 (95% ДІ 1,73 1,81) на 1000 людино-років. Частота випадків та поширеність подагри зростає з віком (Singh. JA, Gaffo. A. *Gout epidemiology and comorbidities. Seminars in Arthritis and Rheumatism*.2020 (15): S11-S16).

Сімейна середземноморська лихоманка - це спадковий розлад, що характеризується повторюваними короткими епізодами лихоманки, стерильним перитонітом, артритом та плевритом. Напади лихоманки супроводжуються сильною гострою реакцією, а найважчим ускладненням є розвиток ниркового амілоїдозу (Fujikura.K. *Global epidemiology of Familial Mediterranean fever mutations using population exome sequences. Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2015; 3(4): 272–282). ССЛ є аутосомно-рецесивним спадковим захворюванням і виникає в результаті точкових мутацій (поодинокі мутації) гена Середземноморської лихоманки (MEFV) на короткому плечі 16-ї хромосоми. Цей ген кодує білок, який називається пірін та важить 95 кДа (26). Білок пірину, по суті, відповідає за регуляцію апоптозу, запалення та цитокіни, і, в основному, експресується в нейтрофілах, еозинофілах, дендритних клітинах та фібробластах. Захворювання супроводжується помітним зниженням якості життя внаслідок нападів лихоманки та субклінічного запалення в періоди без нападів. У нелікованих або неправильно лікованих пацієнтів існує ризик розвитку амілоїдозу, який є важливою причиною захворюваності та смертності. Сімейна середземноморська лихоманка демонструє помітний етнічний розподіл. Захворювання найчастіше спостерігається у турків, вірменів, євреїв та арабів. Географічно ця хвороба частіше спостерігається серед народів середземноморського регіону. У всьому світі ця хвороба найчастіше спостерігається в Туреччині, поширеність якої коливається від 1: 150 до 1: 10000. Другою етнічною групою, в якій хвороба спостерігається найчастіше, є вірмени; дослідження, проведені у Вірменії, свідчать про поширеність приблизно 1:500 (Sari I, Birlik M, Kasifoglu T. *Familial Mediterranean fever: An updated review. Eur J Rheumatol*. 2014; 1(1):21-33. doi:10.5152/eurjrheum.2014.006).

### **VI.2.2. Резюме переваг лікування**

Докази ефективності колхіцину у пацієнтів із хронічною подагрою отримані з опублікованої літератури. У двох рандомізованих клінічних дослідженнях оцінювали ефективність застосування колхіцину в дозі 0,6 мг двічі на день для профілактики спалахів подагри у пацієнтів з подагрою, які розпочинали лікування засобами, що знижують утворення уратів. В обох дослідженнях лікування колхіцином знижувало частоту спалахів подагри. Ефективність низьких доз колхіцину для перорального застосування (загальна доза колхіцину становить 1,8 мг протягом однієї години) для лікування приступів подагри оцінювали в багатоцентровому, рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому, у паралельних групах дослідженні порівняння дози. Пацієнтів, які відповідають критеріям Американського коледжу ревматології щодо подагри, випадковим чином розподіляли на три групи: застосування колхіцину у високих дозах (1,2 мг, потім 0,6 мг на годину x 6 годин [4,8 мг загалом]); застосування колхіцину у низьких дозах (1,2 мг, потім 0,6 мг за одну годину [1,8 мг загалом], після чого п'ять доз плацебо щогодини); або плацебо (дві капсули, потім одна капсула на годину x шість годин). Пацієнти приймали першу дозу протягом 12 годин від початку спалаху та реєстрували інтенсивність болю (11-бальна шкала Лайкерта) та побічні явища протягом 72 годин. Ефективність колхіцину вимірювали на основі відповіді на лікування у суглобі-мішені, використовуючи оцінку болю пацієнтом через 24 години після прийому першої дози, про що записано в щоденнику. Респондентами вважалися ті, хто досягнув зниження оцінки болю щонайменше на 50% в оцінці протягом 24 годин після прийому дози порівняно з оцінкою стану до початку лікування та не використовував рятівних лікарських засобів до фактичного часу оцінки протягом 24 годин після прийому дози. Частота відповіді була однаковою для групи лікування рекомендованими низькими дозами (38%) та групи лікування нерекomenдованими високими дозами (33%), але була вищою порівняно з групою плацебо (16%).

Докази ефективності колхіцину у пацієнтів із ССЛ отримані з опублікованої літератури. Було знайдено три рандомізованих, плацебо-контрольованих дослідження. Три плацебо-контрольовані дослідження рандомізували загалом 48 дорослих пацієнтів з діагнозом ССЛ та повідомили про схожі кінцеві точки ефективності, а також про критерії включення та виключення. Одне перехресне дослідження, тривалістю півроку, включало 15 пацієнтів з ССЛ, протягом якого п'ять пацієнтів припинили лікування через недотримання режиму досліджуваного лікування. У десяти пацієнтів, які завершили дослідження, спостерігалися п'ять нападів протягом 90 днів лікування колхіцином порівняно з 59 нападами протягом 90 днів лікування плацебо. Подібним чином, у друге перехресне дослідження тривалістю чотири місяці були включені 22 пацієнтів з ССЛ, протягом якого дев'ять пацієнтів припинили лікування через відсутність ефективності застосування плацебо або недотримання режиму досліджуваного лікування. У 13 пацієнтів, які завершили дослідження, спостерігалися 18 нападів протягом 60 днів лікування колхіцином порівняно з 68 нападами протягом 60 днів лікування плацебо. Третє дослідження було припинено після того, як проміжний аналіз шести з 11 включених пацієнтів закінчили дослідження; підтвердити результати не можливо. Відкритий досвід застосування колхіцину у дорослих та дітей із ССЛ відповідає рандомізованому контрольованому дослідженню та використовувався для підтвердження інформації про профіль безпеки колхіцину та рекомендацій щодо дозування.

### **VI.2.3. Невідомі дані, що стосуються переваг лікування**

Безпека та ефективність колхіцину у дітей, хворих на подагру, не встановлені.

## VI.2.4. Резюме проблем безпеки

**Таблиця 19: Важливі ідентифіковані ризики**

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<p>Пригнічення функції кісткового мозку з агранулоцитозом та апластичною анемією</p>	<p>Застосування колхіцину пов'язане з ризиком розвитку пригнічення кісткового мозку з агранулоцитозом та апластичною анемією. Найчастіше це відбувається при надмірному накопиченні засобу в організмі або при перевищенні дози. В огляді 150 пацієнтів з передозуванням колхіцин, виявлено, що ті, хто прийняв менше 0,5 мг/кг, вижили і мали тенденцію до більш слабких ефектів токсичності, наприклад, симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, тоді як у тих, хто приймав дозу 0,5-0,8 мг/кг, були більш серйозні реакції, наприклад, мієлосупресія.</p>	<p>Так В разі діагностування депресії кісткового мозку з агранулоцитозом та апластичною анемією, вона може бути зворотною при тимчасовому перериванні лікування або зниженні дози колхіцину. У разі важкого агранулоцитозу - необхідне переривання прийому колхіцину та лікування за допомогою ГКСФ (гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор) (фільграстим/ пегфільграстим)</p>
<p>Міопатія, рабдоміоліз</p>	<p>При хронічному лікуванні в терапевтичних дозах повідомлялося про нервово-м'язову токсичність та рабдоміоліз, викликані колхіцином. Пацієнти з порушеннями функції нирок та пацієнти літнього віку, навіть пацієнти з нормальною функцією нирок та печінки, схильні до підвищеного ризику. Одночасне застосування аторвастатину, симвастатину, правастатину, флувастатину, ловастатину, гемфіброзилу, фенофібрату, фенофібринової кислоти або бензафібрату (вони пов'язані з міотоксичністю) або циклоспорину з таблетками Колхіцину може посилити розвиток міопатії.</p>	<p>Так В разі діагностування нервово-м'язової токсичності та рабдоміолізу, спричинених застосуванням колхіцину, лікування слід припинити. Після припинення прийому колхіцину симптоми зазвичай зникають протягом тижня або кількох місяців.</p>

**Таблиця 20: Важливі потенційні ризики**

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>
Можливі помилки застосування лікарського засобу	Дані щодо застосування колхіцину та можливі помилки застосування лікарського засобу обмежені.
Можлива шкода передозування	<p>Повідомлялося як про випадкове, так і про навмисне передозування у дорослих та дітей, які приймали колхіцин. Колхіцин таблетки слід зберігати у недоступному для дітей місці. Точна доза колхіцину, що викликає значну токсичність, невідома. Летальні випадки спостерігалися після прийому дози до 7 мг протягом чотирьох днів, тоді як інші пацієнти вижили після прийому більше 60 мг. Огляд 150 пацієнтів, які отримали надмірну дозу колхіцин, показав, що ті, хто прийняли менше 0,5 мг/кг, вижили і мали тенденцію до більш слабкої токсичності, наприклад, симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, тоді як у тих, хто прийняв 0,5 - 0,8 мг/кг, спостерігалися більш серйозні реакції, такі як мієлосупресія. Смертність у тих, хто прийняв дозу більше 0,8 мг/кг складала 100%. Перша стадія гострої токсичності колхіцину зазвичай починається протягом 24 годин після прийому і включає симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, наприклад, біль у животі, нудота, блювота, діарея та значна втрата рідини, що призводить до виснаження об'єму крові. Також може спостерігатися периферичний лейкоцитоз. Ускладнення, що загрожують життю, виникають під час другої стадії, яка виникає через 24–72 години після прийому препарату, що пов'язано з поліорганною недостатністю та її наслідками. Смерть, як правило, є наслідком пригнічення дихання та серцево-судинного колапсу. Якщо пацієнт виживає, відновлення поліорганної травми може супроводжуватися відновленням симптомів лейкоцитозу та алопеції, починаючи приблизно через тиждень після прийому першої дози.</p> <p>Лікування отруєння колхіцином слід починати з промивання шлунку та заходів із запобігання шоку. В іншому випадку терапія є симптоматичною та підтримуючою. Спеціальний антидот не відомий. Виведення колхіцину за допомогою діалізу є не ефективним.</p>

**Таблиця 21: Відсутня інформація**

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>
Застосування під час вагітності	Колхіцин проникає через плаценту людини. Опубліковані дослідження репродуктивної функції та внутрішньоутробного розвитку на тваринах вказують, що колхіцин викликає ембріофетальну токсичність, тератогенність та змінений постнатальний розвиток при застосуванні доз в межах клінічного терапевтичного діапазону або вище. Оцінений ризик серйозних вроджених вад розвитку і викидня для зазначеної популяції є невідомим. Наявні дані, що стосуються людей, отримані з опублікованих неекспериментальних досліджень, серій випадків та повідомлень про захворювання протягом декількох десятиліть, не свідчать про підвищений ризик серйозних вроджених вад розвитку або викидня у вагітних із ревматичними захворюваннями (наприклад, ревматоїдний артрит, хвороба Бехчета або сімейна середземноморська лихоманка (ССЛ)), які під час вагітності отримували колхіцин у терапевтичних дозах.

Застосування під час годування груддю	Колхіцин виділяється в грудне молоко. В опублікованій літературі побічні явища у немовлят, що перебувають на грудному вигодовуванні, після прийому колхіцину жінками, що годують груддю, не зареєстровані. Немає даних про вплив колхіцину на виробництво молока.
Застосування у чоловіків репродуктивного віку	Повідомлення про випадки захворювання та епідеміологічні дослідження у чоловіків, які отримують лікування колхіцином, показали, що безпліддя внаслідок застосування колхіцину є рідкісним та тимчасовим. У повідомленні про випадки вказується, що азооспермія зникала після припинення терапії. Повідомлення про випадки захворювання та епідеміологічні дослідження у жінок, які отримують лікування колхіцином, не встановили чіткого зв'язку між вживанням колхіцину та жіночим безпліддям. Однак, оскільки прогресування ССЛ без лікування може призвести до безпліддя, застосування колхіцину необхідно зважити з потенційними ризиками.

#### **VI.2.5. Заходи з мінімізації ризиків відносно проблем безпеки**

Цей лікарський засіб не має будь-яких додаткових заходів з мінімізації ризиків.

#### **VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані види діяльності у післяреєстраційному періоді)**

Поточні або заплановані дослідження безпеки та ефективності препарату Колхіцин у післяреєстраційному періоді відсутні.

#### **VI.2.7. Резюме змін до Плану управління ризиками в динаміці**

Не застосовується, оскільки це перший проект препарату Колхіцин для України.