

REF.: MT632296/15

REG. ISP N° F-2218/14

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLCHICINA COMPRIMIDOS 0,5 mg

1.- Denominación:

Nombre: Colchicina 0,5 mg

Principios Activos: Colchicina

Forma Farmacéutica: Comprimidos

2.- Composición:

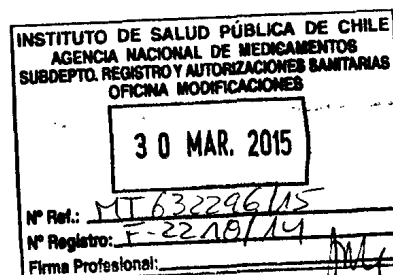
CONFORME A LA ULTIMA FORMULA APROBADA EN EL REGISTRO

Cada comprimido de Colchicina 0,5 mg contiene:

Colchicina	0,5 mg
Excipientes	Sodio almidón glicolato, sodio lauril sulfato, magnesio estearato, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato c.s.p..

3.- Fórmulas:

Colchicina	
Fórmula Global:	$C_{22}H_{25}NO_6$
PM	399,437



4.- Categoría:

Antigotoso

5.- Indicaciones: *diferente*

Tratamiento de ataque agudo de gota y profilaxis de ataques recurrentes

6.- Posología: *diferente*

La vía de administración de COLCHICINA es oral.

El tratamiento del ataque agudo de gota, se inicia con la administración de 1 mg de colchicina. Si el alivio del dolor no se consigue, se puede administrar de nuevo 1 mg pasadas una o dos horas después de la primera toma. No se debe administrar más de 2 mg en 24 horas. Se puede continuar la administración hasta 4 días seguidos, pero sin superar la dosis total acumulada de 6 mg durante los 4 días.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLCHICINA COMPRIMIDOS 0,5 mg

7.- Farmacología:

El mecanismo de acción de la colchicina no es completamente conocido. La colchicina produce una respuesta inmediata en los ataques de gota, debido probablemente a que se reduce la reacción inflamatoria producida por los cristales de urato. Este efecto se debería a diferentes acciones, incluida la reducción de la movilidad de los leucocitos.

La colchicina produce inhibición de la fagocitosis de los microcristales de urato, con la reducción de producción de ácido láctico, lo que mantiene un pH local normal. La acidez favorece la precipitación de los cristales de urato, que es la causa de la crisis gotosa.

La colchicina no posee actividad analgésica ni tiene efecto sobre las concentraciones plasmáticas o la eliminación de ácido úrico. Presenta también actividad antimitótica (parada o inhibición de la división celular en la metafase y de la anafase).

8.- Farmacocinética:

La colchicina es absorbida por vía oral con una biodisponibilidad aproximada del 45 %.

Se une aproximadamente en un 39 % a albúmina, sin relación directa con la concentración.

Se fija sobre todos los tejidos, principalmente sobre la mucosa intestinal, el hígado, los riñones y el bazo a excepción del miocardio, los músculos esqueléticos y los pulmones.

Se ha descrito el paso de colchicina a través de la placenta, con niveles en plasmáticos en el feto de aproximadamente un 15 % de la concentración materna. La concentración en la leche materna es similar a la observada a nivel plasmático en la madre.

El volumen medio de distribución puede oscilar de 2 a 8 l/kg.

La colchicina es metabolizada parcialmente en el hígado, por desmetilación a dos principales metabolitos, el 2-O-desmetilcolchicina y el 3-O-desmetilcolchicina, y a un metabolito menor, el 10-O-desmetilcolchicina.

El CYP3A4 se encuentra involucrado en el metabolismo de la colchicina. Los niveles plasmáticos de los dos principales metabolitos son menos del 5 % que los de la colchicina. La actividad farmacológica de estos metabolitos es

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLCHICINA COMPRIMIDOS 0,5 mg

desconocida.

La colchicina y sus metabolitos sufren circulación enterohepática.

En pacientes con insuficiencia hepática grave el aclaramiento se ve significativamente disminuido y prolongada su vida media. En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, los datos ofrecen una alta variabilidad inter-paciente.

El aclaramiento renal de la colchicina se ha estimado en 0,727 l/h/kg en pacientes con buena función renal. En pacientes con insuficiencia renal grave el aclaramiento renal se redujo en un 75 %. No hay datos en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

La colchicina no es eliminada por hemodiálisis.

La vida media de eliminación en voluntarios sanos descrita en el literatura (edades comprendidas entre los 25 a 28 años) oscila entre las 26,6 y las 31,2 horas.

La colchicina es un sustrato de la Glicoproteína-P.

No se han descrito diferencias farmacocinéticas en función del sexo.

La farmacocinética en pacientes pediátricos no ha sido descrita.

Según un estudio publicado en pacientes ancianos, la media de los picos plasmáticos y el AUC fueron dos veces más altos que en sujetos jóvenes. Es posible que esta diferencia fuese explicable por una menor función renal.

9.- Información para su prescripción:

Precauciones y Advertencias:

Si aparece diarrea, suprimir la medicación o rebajar la dosis.

- En ancianos, niños y pacientes debilitados o que abusan del alcohol, el tratamiento con colchicina debe ser estrechamente vigilado por el mayor riesgo de toxicidad acumulativa en estas poblaciones.
- Leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica y mielosupresión han sido asociados al uso de colchicina en dosis terapéuticas, por lo que se recomienda vigilar los efectos secundarios y someter al paciente a análisis periódicos de sangre.
- En pacientes con insuficiencia hepatobiliar y renal puede ser necesario realizar un ajuste de la posología. Durante el tratamiento del ataque agudo de gota, se ha de vigilar continuamente al paciente en caso de insuficiencia renal o hepatobiliar.
- La colchicina es excretada de manera significativa por la orina en individuos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COLCHICINA COMPRIMIDOS 0,5 mg**

sanos. El aclaramiento de colchicina se ve disminuido en pacientes con insuficiencia renal. El aclaramiento corporal total de la colchicina se reduce hasta un 75% en pacientes con patología renal sometidos a diálisis.

- La colchicina en pacientes sometidos a diálisis no puede ser eliminada, por lo que a priori estaría contraindicado su uso.

- En pacientes con insuficiencia hepática se puede reducir de manera significativa el aclaramiento de la colchicina y ver aumentada su vida media plasmática.

- Con el tratamiento crónico a dosis terapéuticas se ha descrito toxicidad neuromuscular y rabdomiolisis. Este riesgo se podría ver incrementado en aquellos pacientes con insuficiencia renal y ancianos (incluso aquellos sin insuficiencia renal y hepática).

- El uso concomitante de atorvastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, gemfibrozilo, fenofibrato, ácido fenofibrico o bezafibrato (por ellos mismos asociados a miotoxicidad), digoxina o ciclosporina con colchicina, puede potenciar la aparición de miopatías. Una vez, interrumpido el tratamiento con colchicina los síntomas suelen remitir en un plazo comprendido entre 1 semana y varios meses.

Contraindicaciones.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de este medicamento.

- Embarazo.
- Insuficiencia renal grave y pacientes sometidos a hemodiálisis
- Insuficiencia hepática grave.
- Trastornos gastrointestinales graves.
- Úlcera de estómago.
- Trastornos cardíacos.
- Alteraciones hematológicas, como discrasias sanguíneas.
- Durante los 14 días posteriores a la utilización de inhibidores del CYP3A4 y/o de la glicoproteína P

EMBARAZO y LACTANCIA:

Tras la exposición a la colchicina de un número limitado de mujeres embarazadas con fiebre mediterránea familiar no se observaron malformaciones o toxicidad fetal/neonatal. Sin embargo, estudios en animales con colchicina, han mostrado efectos teratógenos. Por lo tanto, y como medida de precaución, debido a la ausencia de estudios controlados en seres humanos y su paso a través de la placenta con el consecuente riesgo para el feto por su mecanismo de acción, su uso durante el embarazo está contraindicado.

La colchicina se excreta por la leche materna.

Se aconseja no administrar durante la lactancia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COLCHICINA COMPRIMIDOS 0,5 mg****Interacciones:**

Se deben aumentar las precauciones cuando se asocia la colchicina con principios activos que son metabolizados o interaccionan con el sistema del citocromo P450, en particular con el isoenzima CYP3A4, o con la glicoproteína P.

- Antifécciosos: la toxicidad de la colchicina se incrementa al simultanear el tratamiento con claritromicina, eritromicina o telitromicina, sustratos e inhibidores del CYP3A4, particularmente en pacientes con alteraciones renales pre-existentes. Otros inhibidores del CYP3A4 como itraconazol, ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir pueden incrementar la toxicidad de colchicina.

- Antagonistas de los canales de calcio: verapamilo y diltiazem.

- Ciclosporina: la colchicina se debe utilizar con precaución junto con ciclosporina por el posible riesgo de incremento de neurotoxicidad y miotoxicidad.

- Vitaminas: la absorción de vitamina B12 puede verse alterada por la administración crónica o de altas dosis de colchicina. Los requerimientos vitamínicos pueden verse incrementados.

El uso concomitante de atorvastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, gemfibrozilo, fenofibrato, ácido fenofíbrico o bezafibrato (por ellos mismos asociados a miotoxicidad) puede potenciar la aparición de miopatías. Una vez, interrumpido el tratamiento con colchicina los síntomas suelen remitir en un plazo comprendido entre 1 semana y varios meses.

No debe simultanearse el tratamiento de colchicina con la ingestión de zumo de pomelo (inhibe el CYP3A4), ya que puede incrementarse la toxicidad de colchicina.

10.- Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas frecuentes que se han notificado incluyen náuseas, vómitos y dolor abdominal.

Dosis elevadas pueden causar diarrea profusa, hemorragia gastrointestinal, erupciones cutáneas y alteración hepática o renal.

En algunas ocasiones se han presentado neuropatía periférica, miopatía, rabdomiólisis, alopecia, azoospermia y con tratamiento prolongado, insuficiencia de la médula ósea con presencia de agranulocitosis, trombocitopenia y anemia aplásica.

Al primer síntoma de náuseas, vómitos, dolor abdominal o diarrea se debe interrumpir el tratamiento y acudir a un servicio de urgencias.

11.- Información Toxicológica:**Sobredosis:**

La colchicina tiene un margen terapéutico estrecho y en sobredosis es extremadamente tóxica. Los pacientes que presentan un riesgo elevado son

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COLCHICINA COMPRIMIDOS 0,5 mg**

aquellos con alteraciones hepáticas o renales, gastrointestinales o cardíacas y los pacientes con edad avanzada.

Dado que la sobredosis de colchicina resulta compleja, se debe conseguir rápidamente consejo de especialista que maneje con prontitud la sobredosis.

La dosis exacta de colchicina que produce una toxicidad significativa es desconocida. Se han descrito muertes tras la ingesta de dosis tan bajas como 7 mg durante un periodo de 4 días, mientras que existen casos de pacientes que sobrevivieron a dosis de más de 60 mg.

A partir de una revisión de 150 pacientes con sobredosis, se ha podido determinar que aquellos que ingirieron una dosis menor de 0,5 mg/kg sobrevivieron con un perfil de toxicidad más leve, mientras que aquellos sujetos que tomaron dosis comprendidas entre 0,5 a 0,8 mg/kg experimentaron más reacciones graves, incluyendo mielosupresión. Hubo un 100 % de mortalidad en sujetos con ingestas superiores a 0,8 mg/kg.

Puede existir un retraso de hasta 6 horas antes de que la toxicidad sea aparente, incluso que se retrasen algunos de los signos hasta más allá de una semana. Por tanto, cualquier paciente con sospecha de sobredosis, incluso sin signos aparentes, debe buscar asistencia médica especializada inmediatamente.

Los primeros signos de toxicidad aguda por colchicina suelen aparecer alrededor de las primeras 24 horas tras la ingesta. Los síntomas más frecuentes incluyen sensación de quemazón y molestias en la boca y en la garganta, dificultad para tragar, trastornos digestivos como dolores abdominales difusos, náuseas, vómitos, tenesmo, diarrea abundante, en algunos casos sanguinolenta, que entraña una deshidratación (acidosis metabólica) y trastornos circulatorios (hipotensión) que en su conjunto pueden desembocar en shock hipovolémico. En algunas ocasiones se ha llegado a observar leucocitosis periférica.

Tras las primeras 24 horas y hasta los 7 días posteriores, los signos de toxicidad incluyen confusión, alopecia, trastornos cardíacos (incluyendo arritmias y disminución del gasto cardíaco) insuficiencia renal y hepática, distrés respiratorio, hiperpirexia y depresión de la médula ósea. Estos signos pueden progresar hasta un fallo multiorgánico acompañado de aplasia medular, toxicidad a nivel del SNC, convulsiones, coma, daño hepatocelular, rabdomiolisis, distrés respiratorio, daño renal y cardíaco y diseminación intravascular diseminada. La muerte es generalmente consecuencia de depresión cardio-respiratoria.

Los pacientes que superen los 7 días después de una sobredosis pueden presentar alopecia, leucocitosis de rebote y estomatitis (alrededor de 10 días después de la sobredosis).

Tratamiento sobredosis:

El tratamiento de una sobredosis de colchicina debe incluir el uso de carbón activado por vía oral, en adultos que han ingerido colchicina en cantidad superior a 0,1 mg/kg de peso corporal durante el periodo de una hora posterior, y en niños que hayan ingerido cualquier cantidad durante el periodo de una hora.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COLCHICINA COMPRIMIDOS 0,5 mg**

Más dosis de carbón activado puede aumentar la eliminación sistémica y puede considerarse en pacientes que hayan ingerido una cantidad superior de 0,3 mg/kg de peso.

No existe un antídoto específico para la colchicina. Se puede hacer un lavado gástrico. Ni la hemodiálisis ni la hemoperfusión aumentan la eliminación de colchicina. El tratamiento de la sobredosis debe incluir medidas de soporte y sintomáticas generales según sea la condición clínica del paciente, incluyendo monitorización de signos vitales, ECG y valores hematológicos y bioquímicos. La respiración puede requerir asistencia. Se debe mantener la circulación y corregir el balance hidroelectrolítico.

En caso de dolor abdominal severo se pueden utilizar 10 mg de morfina sulfato por vía intramuscular. Para facilitar el manejo del comienzo tardío de síntomas, se deben monitorizar cuidadosamente a los pacientes al menos durante 6 horas posteriores a la sobredosis, o al menos 12 horas si han tomado más de 0,3 mg/kg. Después de este tiempo, se pueden dar de alta a los pacientes asintomáticos con la advertencia de que si presentan síntomas gastrointestinales deben regresar a la unidad que le ha tratado

12.- Bibliografía:

- Ficha Técnica propuesta de ministerio salud español: <http://www.lab-seid.com/wp-content/uploads/Colchicina.pdf>
- Colchicine: Periodic Safety Update Report- No. 582/08/10_ Teva
- AHFS Drug Information 2012

lzc / 01.15

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL