

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COLCHIMAX 0,5 mg/5 mg COMPRIMIDOS.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Colchicina0,5 mg
Dicicloerina hidrocloreuro5,0 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de color azul pálido con ranura central.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los ataques agudos de gota y de la gota crónica, profilaxis de ataques agudos por inicio del tratamiento con movilizadores del ácido úrico y enfermedad periódica (fiebre mediterránea familiar).

4.2. Posología y forma de administración

La colchicina tiene un margen terapéutico estrecho y en caso de sobredosis es extremadamente tóxica. No se debe sobrepasar la dosis indicada a continuación, en ninguna ocasión, ya que puede resultar mortal.

Vía oral.

La dosis recomendada depende de la edad del paciente, función renal y hepática y el uso concomitante de otros medicamentos (ver sección 4.4 y 4.5)

Adultos.

- **Ataque agudo de gota:**

La dosis recomendada es 2 comprimidos (1 mg de colchicina) al primer signo de ataque agudo de gota, seguido de 1 ó 2 comprimidos (0,5 a 1 mg) una o dos horas después de la primera dosis. No se debe administrar dosis superiores de 2 mg en 24 horas. Dosis superiores a 2 mg al día no han demostrado mayor eficacia, pero sí un incremento de los efectos adversos.

Esta pauta de dosificación puede ser administrada hasta un máximo de 4 días seguidos con una dosis total acumulada de 6 mg en 4 días. Si fuera necesario porque los dolores del ataque de gota persistieran, se podría repetir la pauta anteriormente descrita pero siempre después de al menos 3 días sin tratamiento, como “periodo de lavado”.

- **Tratamiento preventivo de ataques de gota durante la terapia inicial con alopurinol o uricosúricos:**

La dosis recomendada como tratamiento preventivo de ataques de gota es de 0,5 mg de colchicina una o dos veces al día, lo que equivale a 1 comprimido una o dos veces al día.

- **Enfermedad periódica o fiebre mediterránea familiar:**

La dosis recomendada de colchicina es de 1 a 2,5 mg por día. Puede ser repartida en dos tomas diarias o en una única toma.

- **Tratamiento de la gota crónica:**

La dosis recomendada como tratamiento de la gota crónica es de 0,5 mg a 1 mg al día, lo que equivale a 1 comprimido una o dos veces al día.

Niños y adolescentes menores de 18 años.

- **Ataque agudo de gota, prevención de ataques de gota y gota crónica:**

No existen datos suficientes como para establecer recomendaciones en este grupo de edad.

- **Enfermedad periódica o fiebre mediterránea familiar:**

No existen datos suficientes como para establecer recomendaciones en este grupo de edad.

Insuficiencia renal.

En pacientes con insuficiencia renal leve (Clcr 50-80 ml/min) no se requiere un ajuste de la dosis (ver 4.4 y 5.2) aunque es recomendada una vigilancia estrecha por la posible aparición de efectos adversos. Si estos apareciesen, podría ser necesaria una reducción en la dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (Clcr 30-50 ml/min) puede ser necesario reducir la dosis a la mitad y/o incrementar los intervalos entre las tomas.

En casos de insuficiencia renal grave (Clcr < 30 ml/min) el uso de colchicina está contraindicado (ver 4.3).

Insuficiencia hepática.

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada no se requiere un ajuste de la dosis (ver 4.4 y 5.2) aunque es recomendada una vigilancia estrecha por la posible aparición de efectos adversos. Si estos apareciesen, podría ser necesaria una reducción en la dosis.

En pacientes con insuficiencia hepática grave es necesario una reducción de la dosis. (ver 4.4).

Ancianos y poblaciones especiales.

En pacientes ancianos o en aquellos que presenten alteraciones renales o hepáticas se deben utilizar otras terapias alternativas. Si se decide en estos pacientes la administración de colchicina, la dosis acumulada en un periodo de 4 días no debe superar los 3 mg, en lugar de los 6 mg de la posología en adultos (ver 4.2).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo.
- Insuficiencia renal grave y pacientes sometidos a hemodiálisis
- Glaucoma.
- Glaucoma de ángulo cerrado
- Adenoma prostático.
- Trastornos gastrointestinales graves.
- Enfermedad obstructiva gastrointestinal.
- Úlcera de estómago.
- Colitis ulcerosa severa.
- Esofagitis de reflujo.
- Estenosis pilórica.
- Íleo paralítico.
- Miastenia gravis.
- Obstrucción o retención urinaria por cualquier patología ureo-prostática.

- 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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se ha de tener especial cuidado con COLCHIMAX comprimidos en las siguientes situaciones:

Colchicina:

- 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 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 (ver 5.2).
- La colchicina en pacientes sometidos a diálisis no puede ser eliminada, por lo que a priori estaría contraindicado su uso (ver 4.3).
- En pacientes con insuficiencia hepática se puede reducir de manera significativa el aclaramiento de la colchicina y ver aumentada su vida media plasmática. En pacientes con insuficiencia hepática grave es necesario reducir la dosis y limitar el tratamiento a un máximo de un día cada dos semanas. En pacientes deben ser estrechamente vigilados en prevención de efectos adversos graves.
- 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 (ver 4.5). Una vez, interrumpido el tratamiento con colchicina los síntomas suelen remitir en un plazo comprendido entre 1 semana y varios meses.

Dicicloverina:

- Insuficiencia renal o hepática.
- Neuropatía autónoma.
- Taquicardia.
- Insuficiencia cardíaca.
- Hipertiroidismo.
- Hipertensión.
- Hernia de hiato.
- Hipertrofia prostática sospecha o confirmada.
- Visión borrosa.

Somnolencia.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 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.
- Azitromicina: se ha notificado que la administración concomitante de antibióticos macrólidos, incluyendo la azitromicina, con sustratos de la glicoproteína P, tales como la colchicina, da lugar a un aumento de los niveles séricos del sustrato de la glicoproteína P. Por lo tanto, si se administran concomitantemente colchicina y azitromicina, se debe considerar la posibilidad de que aumenten las concentraciones séricas 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 fenofébrico 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 a 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.

La acción de la dicitoverina puede ser potenciada por fármacos con efecto anticolinérgico como los antidepresivos tricíclicos, amantadina, agentes antiarrítmicos de clase I (quinidina), agentes antipsicóticos (fenotiazina), benzodiazepinas, IMAO, analgésicos narcóticos (meperidina), nitratos y nitritos, antiácidos y agentes simpaticomiméticos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No hay datos en relación a los posibles efectos de la colchicina sobre la fertilidad.

Embarazo

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 (ver 4.3 y 5.3).

Lactancia

La colchicina y dicitoverina se excretan por la leche materna.
No administrar durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este medicamento puede producir somnolencia y visión borrosa.

Se advierte de esta posibilidad a conductores de vehículos y utilizadores de máquinas peligrosas.

4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias de los efectos adversos observados en la vigilancia postcomercialización que se proporcionan a continuación se definen de acuerdo con la Convención MedDRA sobre frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas a fármacos anticolinérgicos, no todas ellas se han registrado con dicicloverina, incluyen:

- Efectos gastrointestinales como sequedad de boca, náuseas, vómitos y dolor abdominal.
- Sistema nervioso central como somnolencia, debilidad, dolor de cabeza.
- Efectos oftalmológicos como visión borrosa, diplopia, midriasis e incremento de la presión ocular.
- Efectos dermatológicos como rash cutáneo y urticaria.
- Retención urinaria.
- Taquicardia.
- Disneas.

Las reacciones adversas a colchicina incluyen:

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos, dolor abdominal. Dosis elevadas pueden causar diarrea profusa y hemorragia gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: toxicidad hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: erupciones cutáneas, alopecia.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: alteración renal.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: neuropatía periférica, miopatía, rabdomiólisis.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuencia no conocida: Azoospermia

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: con tratamiento prolongado se puede producir 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.

Según el estudio AGREE (ver sección 5.1), en el que 185 pacientes con ataque agudo de gota fueron distribuidos en tres grupos distintos de tratamiento: tratamiento con dosis elevadas de colchicina [1,2 mg seguidos de 0,6 mg cada hora durante 6 horas (total: 4,8 mg)], tratamiento con dosis bajas [1,2 mg seguidos de 0,6 mg en la siguiente hora (total: 1,8 mg)] y tratamiento con placebo, la incidencia de reacciones adversas en los diferentes grupos fueron de 76,9 %, 36,5 % y 27,1 % respectivamente. A continuación se detalla la incidencia de las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia.

Dosis Colchicina				OR (95 % IC)		
	Alta (n=52)	Baja (n=74)	Placebo (n=59)	Dosis alta vs. placebo	Dosis baja vs. placebo	Dosis alta vs. Dosis baja
Reacciones adversas	40 (76,9)	27(36,5)	16 (27,1)	9,0 (3,8-21,2)	1,5 (0,7-3,2)	5,8 (2,6-12,9)
Reacciones adversas gastrointestinales	40 (76,9)	19(25,7)	12(20,3)	13,1(5,3-32,3)	1,4 (0,6-3,1)	9,6 (4,2-22,1)
Diarrea	40 (76,9)	17(23,0)	8 (13,6)	21,3 (7,9-56,9)	1,9 (0,8-4,8)	11,2 (4,8-25,9)
Nausea	9 (17,3)	3 (4,1)	3 (5,1)	3,9 (1,0-15,3)	0,8 (0,2-4,1)	5,0 (1,3-19,3)
Vómitos	9 (17,3)	0(0)	0(0)	-*	-*	-*
Reacciones adversas de intensidad severa	10(19,2)	0(0)	1 (1,7)	13,8 (1,7-112)	-*	-*
Diarrea	10(19,2)	0(0)	0(0)	-*	-*	-*
Melena	1(1,92)	0(0)	0(0)	-*	-*	-*
Nausea	1(1,92)	0(0)	0(0)	-*	-*	-*
Gota	0(0)	0(0)	1 (1,7)	-*	-*	-*

* OR no pudo calcularse ya que en algunos de los grupos de tratamientos no ocurrió ninguna reacción adversa.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

La colchicina tiene un margen terapéutico estrecho y en sobredosis es extremadamente tóxica. Los pacientes que presentan un riesgo elevado son 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 mas leve, mientras que aquellos sujetos que tomaron dosis comprendidas entre 0,5 a 0,8 mg/kg experimentaron mas 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 mas 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, nauseas, 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 cardiaco) 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 cardiaco 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:

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. 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.

Los signos y síntomas de sobredosis a dicicloerina son dolor de cabeza, náuseas, vómitos, visión borrosa, dilatación de pupilas, calor, sequedad de piel, vértigo, sequedad de boca, dificultad en tragar y estimulación del sistema nervioso central.

La cantidad de dicicloerina administrada en una dosis única que se asocia con síntomas de sobredosis no ha sido definida. La dosis máxima oral en adultos registrada fue de 1500 mg y el adulto sobrevivió.

El tratamiento de la sobredosis consiste en lavado gástrico, administración de eméticos y carbón activo. Se pueden administrar sedantes para el tratamiento de los síntomas de excitación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: M04AX Otros preparados antigotosos.

La dicicloerina es un antagonista colinérgico muscarínico. Actúa reduciendo los espasmos de la musculatura lisa y la secreción de diversos tipos glandulares, mediante el bloqueo selectivo de los receptores M1 de la acetilcolina.

La colchicina se utiliza para el alivio de los ataques agudos de gota y la profilaxis de las crisis agudas. Así mismo la colchicina también está indicada en el tratamiento de la gota crónica y de la fiebre mediterránea familiar.

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).

La colchicina presenta otras acciones farmacológicas en animales: altera la función neuromuscular, intensifica la actividad gastrointestinal por estimulación neurogénica, incrementa la sensibilidad a los depresores centrales, eleva la respuesta a los simpaticomiméticos, deprime el centro respiratorio central, produce vasoconstricción, causa hipertensión por estimulación vasomotora central y disminuye la temperatura corporal.

En el estudio AGREE (Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation), un estudio multi-céntrico, doble ciego, placebo-ensayo controlado, se evaluó la proporción de pacientes que respondían a las siguientes pautas de tratamiento con colchicina:

- Grupo 1: Dosis elevadas de colchicina (1,2 mg seguidos de 0,6 mg/hora durante 6 horas [dosis total: 4,8 mg])
- Grupo 2: Dosis bajas de colchicina (1,2 mg seguidos de 0,6 mg/hora durante 1 hora [1,8 mg])
- Grupo 3: Placebo

Se incluyeron 184 pacientes en el análisis de intención de tratar. La variable principal del estudio fue la proporción de pacientes respondedores al tratamiento, definiendo respondedor a aquel paciente que presente una reducción $\geq 50\%$ en la percepción del dolor dentro de las 24 horas tras la primera dosis de medicación y sin uso de medicación de rescate. En el grupo de dosis bajas 28 de 74 personas (37.8 %) respondieron al tratamiento, en el grupo de dosis altas 17 de 52 pacientes (32.7 %) respondió al tratamiento y en el grupo placebo 9 de 58 pacientes (15.5 %) ($p=0.005$ y $p=0.034$, respectivamente frente a placebo). Durante las primeras horas de tratamiento 23 (31.1 %) pacientes tomaron medicación de rescate dentro del

grupo de dosis baja ($p=0.027$ frente a placebo), 18 pacientes (34.6 %) en el grupo de dosis altas ($p=0.103$ frente a placebo), y 29 pacientes (50 %) en el grupo placebo. El grupo de dosis bajas mostró un perfil de efectos adversos similar al grupo placebo con un Odds Ratio (OR) de 1.5 (Coeficiente de confianza 95 % [95 % CI] 0.7-3.2). Las dosis altas de colchicina se asociaron significativamente con diarrea, vómitos y otros efectos adversos al compararlo con el uso de colchicina a dosis bajas o placebo.

En el grupo de dosis altas, 40 pacientes (76.9 %) presentaron diarrea (OR 21.3 95 % CI 7.9-56.9), 10 (19.2 %) presentaron diarrea severa y 9 (17.3 %) presentaron vómitos. En el grupo de dosis bajas de colchicina un 23.0 % de los pacientes presentó diarrea (OR 1.9 [95 % CI 0.8-4.8], nadie manifestó diarrea severa y nadie presentó vómitos.

Dosis bajas de colchicina resultaron en una concentración plasmática máxima y una eficacia comparable con dosis altas de colchicina para el tratamiento del ataque agudo de gota con un perfil de seguridad similar a placebo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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 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 patología 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 a 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 mas altos que en sujetos jóvenes. Es posible que esta diferencia fuese explicable por una menor función renal.

La dicitoverina es absorbida rápidamente a través del tracto gastrointestinal. Se elimina mayoritariamente con la orina (80 %) y parte con las heces (20 %). Su semivida de eliminación es de 9-10 h.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Datos no clínicos disponibles no mostraron riesgos en humanos distintos a los esperados según sus condiciones establecidas de administración. Sin embargo, colchicina resultó ser teratogénica en animales.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Fosfato cálcico dibásico dihidratado, almidón de maíz, estearato de magnesio, laca de aluminio azul brillante (E-133).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Estuche de cartón conteniendo 3 blisters de 20 comprimidos cada uno.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SEID, S.A. Carretera de Sabadell a Granollers Km. 15
08185 LLIÇA DE VALL - Barcelona- ESPAÑA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

47.797

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

29 de Abril de 1969

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2019