

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. NAZIV LEKA

Hinurex, 0,5 mg, film tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 0,5 mg kolhicina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedan film tableta sadrži 59,3 mg laktoze (videti odeljake 4.4 i 6.1)

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bikonveksne film tablete, smeđe boje, okruglog oblika i zakošenih ivica, koje sa jedne strane imaju utisnutu oznaku "I 1" a sa druge strane su ravne (prečnika približno 6,1 mm ± 0,2 mm).

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

Terapija akutnog gihta.

Profilaksa napada gihta, tokom započinjanja terapije alopurinolom i urikozuričnim lekovima.

4.2 Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Terapija akutnog napada gihta

Jedna tableta od 0,5 mg dva do četiri (2-4) puta dnevno dok se simptomi ne ublaže. Ukupan tok lečenja treba da se završi kada simptomi nestanu ili kada je uzeto ukupno 6 mg (dvanaest tableta od 0,5 mg). Tokom jednog ciklusa lečenja ne sme se uzeti više od 6 mg.

Nakon završetka ciklusa terapije, lečenje drugim lekom ne sme se započeti najmanje 3 dana (72 sata).

Profilaksa napada gihta tokom započinjanja terapije alopurinolom i urikozuričnim lekovima

Doza od 0,5 mg dva puta dnevno.

O trajanju terapije treba da se odluči nakon procene faktora kao što su učestalost zapaljenja, odnosno pogoršanje bolesti, trajanje gihta i prisustvo i veličina depozita zvanih tofi.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Potreban je oprez kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega. Za pacijente sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega, potrebno je smanjiti dozu ili povećati razmak između doza. Takve pacijente treba pažljivo pratiti zbog mogućnosti pojave neželjenih reakcija kolhicina (videti odeljak 5.2).

Za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, videti odeljak 4.3.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Potreban je oprez kod pacijenata sa blagim/umerenim oštećenjem funkcije jetre. Takve pacijente treba pažljivo pratiti zbog mogućnosti pojave neželjenih reakcija kolhicina.

Stariji pacijenti

Potreban je oprez pri primeni leka kod starijih pacijenata.

Način primene

Lek je namenjen za oralnu upotrebu.

Tablete treba progutati cele, sa dovoljno tečnosti (1 čaša vode).

4.3 Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Pacijenti sa krvnim diskrazijama.
- Trudnoća.
- Dojenje.
- Žene koje su u reproduktivnom periodu, osim ukoliko koriste efikasne mere kontracepcije.
- Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.
- Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre.
- Kolhicin ne treba propisivati kod pacijenata koji su na hemodijalizi jer se ne može ukloniti dijalizom ili zameniti transfuzijom.
- Kolhicin je kontraindikovano kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre koji uzimaju inhibitor P-glikoproteina (P-gp) ili snažan inhibitor CIP3A4 (videti odeljak 4.5)

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza

Kolhicin je potencijalno toksičan; zbog toga je važno ne prekoračiti dozu koju je propisao lekar specijalista koji poseduje potrebnim obrazovanjem i iskustvom.

Kolhicin ima uzak terapijski indeks. Primena se mora prekinuti ako se pojave simptomi toksičnosti kao što su mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, dijareje.

Kolhicin može izazvati tešku depresiju koštane srži (agranulocitoza, aplastična anemija, trombocitopenija). Promena krvne slike može biti postepena ili veoma iznenadna. Aplastična anemija posebno ima veliku stopu smrtnosti. Periodične provere krvne slike su neophodne.

Ako se kod pacijenata razviju znaci ili simptomi koji upućuju na diskraziju krvnih ćelija, kao što su groznica-povišena telesna temperatura, stomatitis, bol u grlu, produženo krvarenje, stvaranje modrica ili promene na koži, terapija kolhicinom se mora odmah prekinuti i moraju se sprovesti kompletne hematološke pretrage.

Savetuje se oprez u slučaju:

- Oštećenja funkcije jetre i bubrega.
- Kardiovaskularne bolesti.
- Gastrointestinalnih poremećaja.
- Starijih i oslabljenih pacijenta.
- Pacijenata sa poremećajem parametara krvne slike.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega moraju biti pažljivo praćeni zbog mogućnosti neželjena dejstva kolhicina (videti odeljak 5.2).

Istovremena primena sa P-gp inhibitorima i/ili umerenim ili snažnim inhibitorima **CYP3A4** će povećati izloženost kolhicinu, što može dovesti do toksičnosti izazvane kolhicinom, uključujući i smrtne ishode. Ukoliko je potrebno lečenje P-gp inhibitorom ili umerenim ili snažnim inhibitorom CYP3A4 kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega i jetre, preporučuje se smanjenje doze kolhicina ili privremeni prekid terapije kolhicinom (videti odeljak 4.5).

Lek Hinurex sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju da uzimaju ovaj lek.

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i drugi oblici interakcija

Kolhicin je supstrat za CYP3A4 i za transportni protein P-gp. U prisustvu inhibitora CYP3A4 ili P-gp inhibitora, koncentracija kolhicina u krvi se povećava. Toksičnost, uključujući i smrtne slučajeve, prijavljena je tokom istovremene upotrebe inhibitora CYP3A4 ili P-gp inhibitora, kao što su makrolidi (klaritromicin i eritromicin), ciklosporin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, inhibitori HIV proteaze, blokatori kalcijumskih kanala (verapamil ili diltiazem) i disulfiram (videti odeljak 4.4).

Kolhicin je kontraindikovana kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre koji uzimaju P-gp inhibitor (npr. ciklosporin, verapamil ili hinidin) ili snažan CYP3A4 inhibitor (npr. ritonavir, atazanavir, indinavir, klaritromicin, telitromicin, itrakonazol ili ketokonazol) (videti odeljak 4.3).

Preporučuje se smanjenje doze kolhicina ili prekid terapije kolhicinom kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega ili jetre ako je potrebno lečenje P-gp inhibitorom ili umerenim ili snažnim inhibitorom CYP3A4 (videti odeljak 4.4). Preporučuje se smanjenje doze kolhicina četiri puta kada se primenjuje istovremeno sa P-gp inhibitorom i/ili jakim inhibitorom CYP3A4. Preporučuje se smanjenje doze kolhicina dva puta kada se primenjuje

istovremeno sa umerenim inhibitorom CYP3A4.

Stepen interakcija sa snažnim i umerenim inhibitorima CYP3A4, kao i sa P-gp inhibitorima iz sprovedenih *in vivo* studija je sažeta u tabeli u nastavku:

Pojedinačna doza od 0,6 mg kolhicina sa ili bez:	Broj ispitanika	% promene u farmakokinetičkim parametrima kolhicina		Vodič za redukciju doze:
		C _{max}	PIK _{0-t}	
Snažni CYP3A4 inhibitori Klaritromicin 250 mg dva puta dnevno 7 dana Ketokonazol 200 mg dva puta dnevno 5 dana Ritonavir 100 mg dva puta dnevno 5 dana	N=23 N=24 N=18	297 190 267	339 287 345	4 puta Režim kod akutnog gihta ne treba ponoviti ranije od 3 dana.
Umereni CYP3A4 inhibitori Verapamil ER 240 mg jednom dnevno 5 dana Diltiazem ER 240 mg jednom dnevno 7 dana Grejpfrut đus 240 ml dva puta 4 dana	N=24 N=20 N=21	130 129 93	188 177 95	2 puta Režim kod akutnog gihta ne treba ponoviti ranije od 3 dana.
Snažni P-gp inhibitori Ciklosporin 100 mg pojedinačna doza	N=23	324	317	4 puta Režim kod akutnog gihta ne treba ponoviti ranije od 3 dana.

S obzirom na prirodu neželjenih reakcija, savetuje se oprez pri istovremenoj primeni lekova koji mogu da utiču na krvnu sliku ili imaju negativno dejstvo na funkciju jetre i/ili bubrega.

Pored toga, supstance kao što su cimetidin i tolbutamid mogu smanjiti metabolizam kolhicina i zbog toga se koncentracije kolhicina u plazmi povećavaju.

Sok od grejpfruta može da poveća koncentraciju kolhicina u plazmi. Zbog toga sok od grejpfruta ne treba uzimati zajedno sa kolhicinom.

Reverzibilni poremećaj malapsorpcije cijanokobalamina (vitamin B12) može biti prouzrokovao izmenjenom funkcijom intestinalne sluzokože.

Postoji povećan rizik od miopatije i rabdomiolize kada se kolhicin kombinuje sa statinima, fibratima, ciklosporinom ili digoksinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Primena kolhicina kod životinja izaziva značajno smanjenje plodnosti.

Trudnoća

Kolhicin je genotoksičan *in vitro* i *in vivo*, a studije na životinjama su pokazale da je

teratogen (videti odeljak 5.3). Zbog toga je primena kolhicin kontraindikovana u trudnoći (videti odeljak 4.3). Žene u reproduktivnom periodu tokom primene terapije moraju da koriste efikasnu kontracepciju.

Dojenje

Kolhicin se izlučuje u majčino mleko. Zbog toga je upotreba kolhicina kontraindikovana kod žena koje doje (videti odeljak 4.3).

4.7 Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama

Nisu dostupni podaci o uticaju kolhicina na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama. Međutim, treba računati na mogućnost pojave pospanosti i vrtoglavice.

4.8 Neželjena dejstva

Tokom terapije kolhicinom, zabeležene su neželjene reakcije navedene u nastavku: Frekvencije su navedene u jednoj od sledećih klasifikacija:

Veoma često ($\geq 1 / 10$)

Često ($\geq 1 / 100, < 1/10$)

Povremeno ($\geq 1 / 1,000, < 1/100$)

Retko ($\geq 1 / 10,000, < 1 / 1,000$)

Veoma retko ($< 1/10\,000$)

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Nepoznato: depresija koštane srži sa agranulocitozom, aplastičnom anemijom i trombocitopenijom.

Poremećaji nervnog sistema

Nepoznato: periferni neuritis, neuropatija.

Poremećaji gastrointestinalnog sistema

Često: abdominalni bol, mučnina, povraćanje i dijareja.

Nepoznato: gastrointestinalno krvarenje.

Hepatobilijarni poremećaji

Nepoznato: Hepatotoksičnost.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: alopecija, osip.

Poremećaji mišićno-skeletnog i vezivnog tkiva

Nepoznato: miopatija i rabdomioza.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Nepoznato: oštećenje bubrega.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Nepoznato: amenoreja, dismenoreja, oligospermija, azoospermija.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije

(ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

Kolhicin ima usku terapijsku širinu i izrazito je toksičan kod predoziranja. Pacijenti koji imaju povećan rizik od trovanja su oni sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre, gastrointestinalnim ili kardiovaskularnim poremećajima, kao i veoma mladi ili veoma stari pacijenti.

Nakon predoziranja kolhicinom, svi pacijenti, čak i ako nema ranih simptoma, upućuju se na hitan lekarski pregled.

Klinička slika:

Simptomi akutnog predoziranja mogu biti odloženi (u proseku 3 sata): mučnina, povraćanje, bolovi u abdomenu, hemoragični gastroenteritis, smanjenje volumena, poremećaj elektrolita, leukocitoza, hipotenzija u teškim slučajevima. Druga faza sa komplikacijama opasnim po život nastupa 24 do 72 sata nakon primene leka: multiorganska disfunkcija, akutna bubrežna insuficijencija, konfuzija, koma, uzlazna periferna motorna i senzorna neuropatija, depresija miokarda, pancitopenija, aritmije, respiratorna insuficijencija, potrošna koagulopatija. Smrt je obično posledica respiratorne depresije i kardiovaskularnog kolapsa. Ukoliko pacijent preživi, oporavak može biti praćen povratnom leukocitozom i reverzibilnom alopecijom koja počinje oko nedelju dana nakon prvog uzimanja.

Terapija:

Ne postoji antidot.

Eliminacija toksina ispiranjem želuca unutar sat vremena nakon akutnog trovanja. Razmotriti uzimanje aktivnog uglja oralnim putem u roku od sat vremena nakon unosa kod odraslih više od 0,1 mg/kg telesne mase u roku od 1 sata od pojave simptoma a kod dece koja su unela bilo koju količinu leka u roku od 1 sata od pojave simptoma.

Hemodijaliza nije efikasna (veliki prividni volumen distribucije).

Pažljivo kliničko i biološko praćenje u bolnici. Simptomatska i suportivna terapija; regulisanje respiracije, održavanje krvnog pritiska i cirkulacije, korigovanje poremećaja ravnoteže tečnosti i elektrolita.

Smrtonosna doza jako varira (7 - 65 mg u jednoj dozi) za odrasle, ali ona je uglavnom oko 20 mg.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: lekovi za giht, bez efekta na metabolizam mokraćne kiseline

ATC šifra: M04AC01

U randomizovanoj placebom kontrolisanoj studiji u kojoj je procenjivan kolhicin kod akutnog pogoršanja gihta (engl. *Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation*, AGREE) su poređene male i velike doze kolhicina. Produženi režim velikih doza kolhicina (ukupno 4,8 mg tokom 6 sati) upoređen je sa placebom i skraćenim režimom sa malim dozama (ukupno 1,8 mg tokom 1 sata, tj. 1,2 mg praćeno sa 0,6 mg za 1 sat). Oba režima kolhicina su bila značajno efikasnija od placeba, sa 32,7% onih koji su reagovali u grupi sa velikim dozama, 37,8% u grupi sa malim dozama i 15,5% u grupi koja je primala placebo ($P = 0,034$ i $P = 0,005$, respektivno, u odnosu na placebo). Rezultat primarnog parametra praćenja nakon 24 sata pokazuju superiornost u bezbednosti male doze kolhicina, bez smanjene efikasnosti, u odnosu na veliku dozu kolhicina u pogledu ranog akutnog pogoršanja napad gihta (samostalno primenjeni unutar 12 sati od početka pogoršanja). Farmakokinetička analiza sprovedena u ovoj studiji pokazala je da je kod zdravih dobrovoljaca, koncentracija kolhicina u plazmi bila značajno smanjena 12 sati nakon primene.

Profilaktična primena kolhicina (0,6 mg dva puta dnevno) tokom započinjanja terapije alopurinolom kod hroničnog giht artritisa smanjila je učestalost i težinu akutnih napada i smanjila je verovatnoću rekurentnih pogoršanja. Terapija može da se nastavi do najviše 6 meseci, na osnovu kliničkih podataka. Potrebna su prospektivna randomizovana kontrolisana klinička ispitivanja radi dalje procene profilakse pogoršanja do najviše 6 meseci, nakon 6 meseci i tokom vremena.

Mehanizam delovanja kolhicina u lečenju gihta nije u potpunosti razjašnjen. Smatra se da kolhicin deluje protiv inflamatornom odgovoru na kristale urata, mogućom inhibicijom migracije granulocita u područje u kome je došlo do zapaljenja. Druge karakteristike kolhicina, kao što je interakcija sa mikrotubulama, takođe mogu doprineti dejstvu. Početak delovanja nastupa otprilike 12 sati nakon oralne primene, a maksimalno dejstvo se postiže nakon 1 do 2 dana.

5.2 Farmakokinetički podaci

Kolhicin se brzo i skoro u potpunosti resorbuje nakon oralne upotrebe. Maksimalne koncentracije u plazmi se obično dostižu nakon 30 do 120 minuta. Terminalno poluvreme eliminacije je 3 do 10 sati. Vezivanje za proteine plazme iznosi približno 30%. Kolhicin se delimično metaboliše u jetri, a zatim delimično putem žuči. Akumulira se u leukocitima. Kolhicin se u najvećoj meri izlučuje (80%) u nepromenjenom obliku i u obliku metabolita u fecesu. Aproximativno 10-20% se izlučuje urinom.

Oštećenje funkcije bubrega

Kolhicin se značajno izlučuje urinom kod zdravih osoba. Klirens kolhicina se smanjuje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Ukupni telesni klirens kolhicina iz organizma je bio smanjen za 75 % kod pacijenata u završnom stadijumu bubrežne bolesti koji se podvrgavaju dijalizi.

Uticaj oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku kolhicina bio je procenjen u studiji kod pacijenata sa porodičnom mediteranskom groznicom (engl. *familial Mediterranean fever*, FMF), kod 5 žena i 4 muškarca, sa oštećenjem funkcije bubrega ($n=4$) i bez oštećenja funkcije bubrega ($n=5$). Prosečna starost bila je 30 godina (raspon 19-42 godine). Svih 5 pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega imalo je amiloidozu dokazanu biopsijom; 4 su bila na redovnoj hemodijalizi, a 1 je imao vrednost kreatinina u serumu CL od 15 mL/min. Zbog toga oni su

moгли biti klasifikovani u grupu sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Ispitanici su primili 1 mg kolhicina osim jednog ispitanika sa cirozom koji je primio 0,5 mg. Kod ispitanika sa oštećenjem funkcije bubrega je primećeno četverostruko smanjenje vrednosti CL kolhicina u poređenju sa onima koji imaju očuvanu funkciju bubrega ($0,168 \pm 0,063$ L/h/kg prema $0,727 \pm 0,110$ L/h/kg). Terminalno poluvreme eliminacije je iznosilo $18,8 \pm 1,2$ sata za ispitanike sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i $4,4 \pm 1,0$ sata za one sa očuvanom funkcijom bubrega. Volumen distribucije je bio sličan među grupama. Pacijent sa cirozom je imao 10 puta manju vrednost CL u poređenju sa ispitanicima sa normalno očuvanom funkcijom.

Pedijatrijska populacija

Nisu dostupni farmakokinetički podaci primene kolhicina kod dece.

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti

Genotoksičnost

U jednoj studiji, bakterijski test je pokazao da kolhicin ima blago mutageno dejstvo. Međutim, dva druga bakterijska testa i test na *Drosophila melanogaster* otkrili su da kolhicin nije mutagen.

Testovi su pokazali da kolhicin izaziva hromozomske aberacije i mikronukleuse i prouzrokuje oštećenja DNK.

Teratogenost

Ispitivanja sprovedena na životinjama su pokazala da je kolhicin teratogen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

Celuloza, mikrokristalna
Laktoza, monohidrat
Krospovidon
Magnezijum-stearat

Obloga film tablete: *Instacoat universal Brown A05G11581* sastava:

Hipromeloza (E464)
Polietilenglikol 8000
Talk
Titan-dioksid (E171)
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)
Gvožđe (III)-oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnost

Nije primenjivo

6.3 Rok upotrebe

5 godina

6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je neprovidni, beli PVC/PVdC-Alu blister sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva blistera sa po 10 film tableta (ukupno 20 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ABELA PHARM DOO BEOGRAD, Viline vode bb, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000476435 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE /DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

12.12.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2025.