

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Колхицин AGERHA Pharma 0,5 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 0,5 mg колхицин (colchicine).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка таблетка съдържа 88,87 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели до бледожълти, кръгли, двойно изпъкнали таблетки с вдлъбнато релефно означение „L1“ от едната страна и гладки от другата страна (с диаметър около 6,0 mm и дебелина около 3,1 mm).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Колхицин AGERHA Pharma е показан за вторична превенция на атеротромботични събития при възрастни пациенти със стабилно коронарно заболяване в продължение на най-малко 6 месеца.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза е 0,5 mg колхицин веднъж дневно. Максималната дневна доза е 0,5 mg. Препоръчителната максимална доза не трябва да се превишава. Първоначалните клинични прояви на такова предозиране включват стомашно-чревни разстройства като диария, гадене и повръщане (вж. точка 4.4).

Ако се пропусне доза колхицин, пропуснатата доза трябва да се приеме възможно най-скоро и след това пациентът трябва да се върне към нормалната схема на прилагане. Ако се пропусне доза, пациентът не трябва да удвоява следващата доза.

Продължителност на лечението

Колхицин може да се използва безопасно за период от 28 месеца.

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата. Клиничните проучвания включват пациенти в старческа възраст (≥ 65 години); пациентите в по-напреднала старческа възраст (≥ 75 години) обаче са недостатъчно представени. Наличните доказателства не показват свързана с възрастта клинично значима разлика по отношение на безопасността или ефикасността. Тъй като наличието на бъбречното увреждане и съпътстващи заболявания, както и приемът на съпътстващи лекарства са по-често срещани при пациенти в старческа възраст, колхицин трябва да се прилага с повишено внимание при тази популация.

Бъбречно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко понижена (eGFR 60—89 ml/min) или нормална бъбречна функция (eGFR $\geq$ 90 ml/min).

Пациентите с леко до умерено понижена бъбречна функция с eGFR $\geq$ 50 ml/min трябва да бъдат наблюдавани внимателно за нежелани реакции, свързани с колхицин. Колхицин обаче е противопоказан при пациенти с бъбречно увреждане (eGFR <50 ml/min) (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

Пациентите с чернодробно увреждане трябва да бъдат наблюдавани внимателно за нежелани реакции, свързани с колхицин. Колхицин е противопоказан при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh).

Педиатрична популация

Няма приложима употреба на колхицин в педиатричната популация за показанието „вторична превенция на атеротромботични събития при възрастни пациенти със стабилно коронарно заболяване в продължение на най-малко 6 месеца“.

Начин на приложение

Перорално приложение

Таблетката трябва да се поглъща с чаша вода.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Едновременно приложение с мощни инхибитори на CYP3A4 или инхибитори на Р-гликопротеин.
- Пациенти с вече съществуващи кръвни дискразии.
- Пациенти с бъбречно увреждане (eGFR <50 ml/min).
- Пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Важно предупреждение

Колхицин има тесен терапевтичен индекс, поради което употребата му е свързана със значителен риск от тежко предозирание. Препоръчителната максимална доза не трябва да бъде превишавана. Първоначалните клинични прояви на такова предозирание включват стомашно-чревни разстройства като диария, гадене и повръщане. В зависимост от приетата доза може да настъпи потенциална полиорганна недостатъчност, засягаща различни системи, включително дихателната, сърдечносъдовата, кръвта и кръвотворните органи, както и нервната система. Пациентите трябва да са наясно относно тези признаци на възможно предозирание, които може да възникнат и ако взаимодействията бъдат пренебрегнати. В този случай трябва да се обмисли намаляване на дозата или прекратяване на лечението. Моля, вижте точки 4.4, 4.5, 4.8 и 4.9 от настоящата КХП.

Лекарственият продукт трябва да се съхранява на място, недостъпно за други лица преди и след употреба.

Сърдечносъдова система

Употребата на колхицин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III или IV според класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (NYHA) и левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) под 35 % не се подкрепя от данните за клинична ефикасност и безопасност. Поради това се препоръчва повишено внимание при обмисляне на лечение с колхицин при тази

популация. Медицинските специалисти трябва внимателно да оценяват индивидуалните потенциални ползи и рискове 5.1.

Кръвни дискразии

Колхицин може да причини миелосупресия, левкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, панцитопения и апластична анемия, които може да са животозастрашаващи или да имат летален изход (вж. точки 4.3 и 4.8).

Стомашно-чревните симптоми често са първият признак на колхицинова токсичност, поради което появата на нови симптоми трябва да бъде разглеждана като сигнал за оценка на токсичността. Съпътстващата употреба на лекарствени продукти, които забавят метаболизма на колхицин или наличието на чернодробно или бъбречно увреждане, увеличава риска от развитие на кръвни дискразии.

Употребата на колхицин при пациенти със съществуващи кръвни дискразии, бъбречно увреждане (eGFR <50 ml/min) или тежка чернодробна дисфункция и съпътстваща употреба на мощни инхибитори на CYP3A4 или инхибитори на Р-гликопротеин е противопоказана (вж. точка 4.3). Съпътстващата употреба на умерени инхибитори на CYP3A4 с колхицин трябва да се избягва при пациенти с рискови фактори за повишена системна експозиция на колхицин (вж. точка 4.5). Пациентите с каквато и да е степен на бъбречно увреждане и чернодробно увреждане трябва да бъдат наблюдавани за колхицинова токсичност.

Невромускулна токсичност

Колхицин може да причини невромускулна токсичност и рабдомиолиза. Съпътстващата употреба на лекарствени продукти, които забавят метаболизма на колхицин или наличието на чернодробно или бъбречно увреждане, увеличава риска от развитие на невромускулна токсичност.

Ако при пациент се появят признаци на невромускулна токсичност, приемът на колхицин трябва да бъде преустановен, като бъдат изследвани и подходящо третиран и други възможни причини. Съпътстващата употреба на колхицин и инхибитори на HMG CoA редуктазата, като аторвастатин, розувастатин, симвастатин и други лекарствени продукти, понижаващи липидите, гемфиброзил, фибрати и дигоксин, може да стимулира развитието на миопатия (вж. точка 4.5).

Пациентите с каквато и да е степен на бъбречно увреждане трябва да бъдат наблюдавани внимателно за нежелани реакции, свързани с колхицин. Известно е, че колхицин се екскретира през бъбреците, като наличието на умерено до тежка степен на бъбречно увреждане се свързва с колхицинова токсичност. Бъбречният клирънс на колхицин и неговите метаболити може да бъде намален при пациенти с нарушена бъбречна функция.

Пациентите с каквато и да е степен на чернодробно увреждане трябва да бъдат наблюдавани внимателно за нежелани реакции, свързани с колхицин. Колхицин се метаболизира предимно от черния дроб, като развитието на тежка степен на чернодробно увреждане се свързва с колхицинова токсичност. Чернодробният клирънс може да е значимо намален и плазменият полуживот да е удължен при пациенти с хронично чернодробно увреждане.

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Като се има предвид механизмът на действие на колхицин (вж. точка 5.3), жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективен метод на контрацепция по време на приема на колхицин и до един месец след края на лечението. Пациентите от мъжки пол не трябва да зачеват деца по време на терапия с колхицин и до 3 месеца след последната доза от лечението.

На жени, използващи перорални контрацептиви, колхицин трябва да се предписва с повишено внимание и те трябва да бъдат наблюдавани за нежелани реакции.

Въз основа на находките от неклинични проучвания за токсичност за репродукцията и механизма на действие на колхицин се препоръчва прилагането на подходящи контрацептивни мерки по време на лечението (вж. точка 4.6).

Помощно вещество (лактоза)

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Сериозни взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“

Едновременното приложение на колхицин с мощни инхибитори на P-gp и/или с мощни инхибитори на CYP3A4 ще увеличи експозицията на колхицин, което може да доведе до индуцирана от колхицин токсичност, включително смъртни случаи. Такава съпътстваща употреба е противопоказана (вж. точка 4.3 и точка 4.5, таблица 1).

Колхицин не е проучван за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“, но са представени данни и информация, достъпни в публичното пространство, свързани с потенциала за лекарствени взаимодействия на колхицин.

Колхицин е субстрат на ефлуксияния транспортер P-гликопротеин (P-gp). От тестваните цитохром P450 ензими, главно CYP3A4 участва в метаболизма на колхицин. Ако колхицин се прилага с лекарствени продукти, които инхибират P-gp, повечето от които инхибират и CYP3A4, е вероятно да бъдат наблюдавани повишени концентрации на колхицин.

Лекарите трябва да се уверят, че пациентите са подходящи кандидати за лечение с колхицин, и да следят за признаци и симптоми на токсичност, свързана с повишена експозиция на колхицин, в резултат на лекарствено взаимодействие. Признаците и симптомите на колхицинова токсичност трябва да бъдат оценявани своевременно и, ако има съмнения за токсичност, трябва да се обмисли прекъсване или прекратяване на употребата на колхицин.

Лекарствените продукти, изброени в таблица 1 по-долу, се основават или на съобщения за случаи на взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“, или на проучвания, или на потенциални взаимодействия поради очакваната степен и сериозност на взаимодействието (т.е. тези, които са идентифицирани като противопоказани).

Таблица 1 Установени или потенциални взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“

Съпътстващо прилагани лекарства от същия клас или храни	Отбелязани и очаквани резултати	Клиничен коментар
Мощни инхибитори на CYP3A4: атазанавир, кларитромицин, дарунавир/ритонавир, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, типранавир/ритонавир	Наблюдавани са значителни повишения на плазмените нива на колхицин. Има съобщения за летална колхицинова токсичност при съпътстващо приложение с кларитромицин, който е силен инхибитор на CYP3A4. По подобен начин се очакват значителни повишения на плазмените нива на колхицин при едновременен прием с	Съпътстващата употреба на колхицин с мощни инхибитори на CYP3A4 е противопоказана (вж. точка 4.3).

	други мощни инхибитори на СУР3А4.	
Умерени инхибитори на СУР3А4: ампренавир, апрепитант, дилтиазем, еритромицин, флуконазол, фозампренавир (прекурсор на ампренавир), сок от грейпфрут, верапамил	Наблюдавани са значителни повишения на плазмената концентрация на колхицин. Има съобщения за невромускулна токсичност при взаимодействия с дилтиазем и верапамил.	Преценете потенциалните ползи и рискове и внимателно наблюдавайте пациентите за евентуални признаци или симптоми на токсичност. Избягвайте съпътстваща употреба на колхицин с умерени инхибитори на СУР3А4 при пациенти в старческа възраст и при пациенти с умерено бъбречно или чернодробно увреждане.
Мощни инхибитори на Р-гр: циклоспорин, ранолазин	Наблюдавани са значителни повишения на плазмените нива на колхицин. Има съобщения за летална колхицинова токсичност при едновременен прием с циклоспорин, инхибитор на Р-гр. По подобен начин се очаква значително повишаване на плазмените нива на колхицин при едновременен прием с други инхибитори на Р-гр.	Съпътстващата употреба на колхицин с мощни инхибитори на Р-гр е противопоказана (вж. точка 4.3).
Инхибитори на НМГ-СоА редуктазата: аторвастатин, розувастатин, симвастатин	Фармакокинетично и/или фармакодинамично взаимодействие: добавянето на едно лекарство към установена дългосрочна схема на прилагане на друго лекарство е довело до миопатия и рабдомиолиза (включително с летален изход)	Внимателно наблюдавайте пациентите за признаци или симптоми на мускулна болка, чувствителност или слабост, особено по време на първоначална терапия; наблюдението на СРК (креатинфосфокиназа) не е задължително да предотврати появата на тежка миопатия.
Други лекарствени продукти за понижаване на липидите: фибрати, гемфиброзил		
Дигиталисови гликозиди: дигоксин		

Взаимодействие с храни и напитки

На пациентите се препоръчва да избягват употребата на грейпфрут или сок от грейпфрут с колхицин, тъй като това води до повишена експозиция на колхицин.

Перорални контрацептиви

Колхицин може да взаимодейства с перорални контрацептиви като норетидрон/етинилестрадиол и може да причини нежелани реакции като диария, гадене, болка в горната част на корема, студена пот и др. На жените, които използват перорални контрацептиви, колхицин трябва да се предписва с повишено внимание и те трябва да се наблюдават за нежелани реакции.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Поради механизма на действие на колхицин, който възпрепятства полимеризацията на микротубулите и клетъчното делене, колхицин може да окаже неблагоприятно въздействие върху гаметогенезата (вж. точка 5.3).

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с колхицин и в продължение на най-малко един месец след прекратяване на лечението.

Пациентите от мъжки пол не трябва да зачеват деца по време на лечение с колхицин и поне три месеца след прекратяване на лечението.

Бременност

Проучванията при животни показват, че колхицин е ембриотоксичен и тератогенен, което съответства на неговата фармакологична активност, освен това той има ефекти върху хромозомната сегрегация и клетъчното делене (вж. точка 5.3).

От наличните данни за хора от литературата, получени главно при дългосрочна употреба на колхицин при фамилна средиземноморска треска и други възпалителни заболявания, не е установен повишен риск от тежки вродени малформации, спонтанен аборт или неблагоприятен изход на бременност при употреба на колхицин в терапевтични дози. Въпреки това данните при бременни жени с исхемично сърдечносъдово заболяване са ограничени.

Като предпазна мярка колхицин не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение.

Кърмене

Колхицин се екскретира в кърмата. Кърмаче може да получи приблизително до 10 % от дозата на майката, коригирана според теглото.

Наличните публикувани данни не съобщават за нежелани реакции при кърмачета с експозиция на колхицин. Въпреки това, предвид фармакологичната активност на колхицин, не може да се изключи риск за кърмачето.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се прилага терапия с колхицин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Проучванията при животни показват, че колхицин може да наруши фертилитета както при мъжките, така и при женските индивиди, включително чрез въздействие върху сперматогенезата и оогенезата (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Колхицин не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Стомашно-чревните нарушения са най-честите нежелани реакции при колхицин. Това често са първите признаци на токсичност и може да означават, че лечението трябва да бъде прекъснато. Тези нежелани реакции включват диария, гадене, повръщане и коремни болка или спазми.

Според исторически данни, употребата на колхицин причинява невромускулна токсичност, която може да се прояви като мускулна болка или слабост (вж. точка 4.4). Сериозните токсични прояви, свързани с колхицин, включват миелосупресия, дисеминирано вътресъдово съсирване и увреждане на бъбреците, черния дроб, кръвоносната и централната нервна система.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции, изброени по системо-органи класове и честота, са съобщени, когато колхицин е използван за дългосрочна терапия при други показания.

Честотите не са неизвестни, освен ако не са посочени в някоя от следните класификации:

Много чести: ($\geq 1/10$)

Чести: ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести: ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

Редки: ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$)

Много редки: ($< 1/10\,000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Таблица 2: Списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Нечести	Пневмония
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота	Неутропения
	С неизвестна честота	Левкопения
	С неизвестна честота	Тромбоцитопения
	С неизвестна честота	Панцитопения/депресия на костния мозък
Съдови нарушения	Нечести	Интракраниален кръвоизлив
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария
	Много чести	Гадене
	Чести	Повръщане
	Чести	Болка в корема/дискомфорт в корема
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Повишени трансаминази
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Редки	Миалгия
	С неизвестна честота	Миопатия
	С неизвестна честота	Рабдомиолиза

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Острото предозиране, надвишаващо 0,5 mg/kg (35 mg за възрастен със средно тегло 70 kg), обикновено е с летален изход. Има съобщения за смъртни случаи при доза, по-малка от 7 mg.

Симптоми на предозиране

Отравянето с колхицин протича в три последователни и обикновено припокриващи се фази. Първият етап на остра колхицинова токсичност обикновено настъпва в рамките на 24 часа след поглъщането и включва стомашно-чревни симптоми като коремна болка, гадене, повръщане и диария, както и значителна загуба на течности, водеща до хиповолемия. Може да се наблюдава и периферна левкоцитоза. Вторият етап се развива от 24 до 72 часа след поглъщането и се характеризира с полиорганна недостатъчност. Смъртта обикновено е резултат от респираторна депресия и сърдечносъдов колапс. Възстановяването може да бъде съпроводено с ребаунд левкоцитоза около една седмица след първоначалното поглъщане.

Лечение

Не е известно да има специфичен антидот. В рамките на 1—2 часа от поглъщането трябва да се направи опит за елиминиране на токсините чрез стомашна промивка, последвана от активен въглен. Колхицин не се отстранява ефективно чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиподагрозни препарати, препарати, които не повлияват метаболизма на пикочната киселина, АТС код: M04AC01

Механизъм на действие

Механизмът на действие на колхицин за предотвратяване на сериозни сърдечносъдови събития не е изяснен. Счита се, че колхицин повлиява възпалителния отговор, като вероятно инхибира миграцията на гранулоцитите към възпалената зона и като взаимодейства с микротубулите, може би заедно тези процеси допринасят за предотвратяването на сърдечносъдови събития.

Колхицин е противовъзпалителен лекарствен продукт, който инхибира полимеризацията на микротубулите и модулира възпалителните пътища, свързани с атеросклерозата, включително активацията на неутрофилите и инфлазома NLRP3. Чрез тези механизми колхицин намалява съдовото възпаление, което допринася за остатъчния сърдечносъдов риск въпреки оптималната стандартна терапия.

Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамиката на колхицин при предотвратяване на исхемични сърдечносъдови събития не е напълно изяснена; въпреки това колхицин е показал кардиопротективни, противовъзпалителни и антиатеросклеротични ефекти *in vivo* в няколко животински модела и може да стабилизира атеросклеротичните плаки чрез намаляване на възпалителната активност и степента на тежест на атеросклеротичните плаки. Наблюдавани са благоприятни ефекти по отношение на модифицирането на плаките при ежедневна терапия с 0,5 mg колхицин, независимо от значителното понижение на нивата на липопротеините с ниска плътност или от интензификацията на терапията със статини във високи дози при пациенти след остър коронарен синдром. Не се наблюдава установен фармакодинамичен ефект (напр. ефект върху метаболизма на пикочната киселина) при препоръчителната дозировка на този продукт.

Клинична ефикасност и безопасност

LoDoCo2 (ACTRN12614000093684) е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово изпитване при пациенти с хронична, стабилна коронарна артериална болест (CAD). Включени са общо 5522 пациенти, като 2762 пациенти са разпределени в групата на колхицин, а 2760 — в групата на плацебо; медианата на времето на проследяване е 28,6 месеца. Пациентите са включени в рандомизираната фаза едва след завършване на 30-дневен отворен въвеждащ период с ниски дози колхицин, по време на който пациентите с непоносимост към колхицин са изключени от рандомизирането. Пациентите е трябвало да покажат поносимост към колхицин по време на въвеждащия период преди рандомизирането, за да бъдат включени в проучването.

Подходящите за включване пациенти са възрастни, с документирана коронарна артериална болест, доказана чрез инвазивна коронарна ангиография, компютърно-томографска коронарна ангиография или коронарен артериален калциев скор най-малко 400 единици по Agatston, които са клинично стабилни в продължение на най-малко 6 месеца. Изключени са пациенти с умерена до тежка степен на бъбречно увреждане, тежка сърдечна недостатъчност, тежко заболяване на сърдечните клапи или известна непоносимост към колхицин.

Исходните характеристики като цяло са балансирани между групите на лечение. Средната възраст на проучваната популация е приблизително 66 години, а по-голямата част от пациентите са мъже. Повечето участници са с установени сърдечносъдови рискови фактори и са получавали стандартна терапия за вторична превенция, включваща антихиперлипидемични средства и антитромботична терапия.

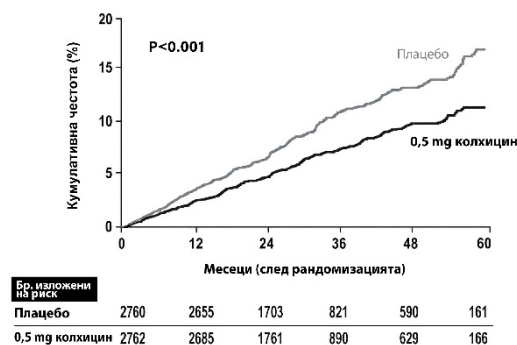
Първичната крайна точка за ефикасност е времето до първа поява на съставната крайна точка, включваща сърдечносъдова смърт, спонтанен миокарден инфаркт, исхемичен инсулт или коронарна реваскуларизация поради исхемия.

Лечението с колхицин значимо намалява риска от първичната сърдечносъдова съставна крайна точка, включваща сърдечносъдова смърт, в сравнение с плацебо (коефициент на риск [HR] 0,69; 95 % доверителен интервал [CI] 0,57—0,83; $p < 0,001$), което съответства на относително намаляване на риска с приблизително 31 %.

Тълкуването на резултатите за ефикасността подлежи на няколко ограничения. В LoDoCo2 пациентите са включени в рандомизираната фаза едва след завършване на 30-дневен отворен въвеждащ период с колхицин, по време на който пациентите с ранна непоносимост са изключени. От проучваната популация са изключени пациенти с умерена до тежка степен на бъбречно увреждане, тежка сърдечна недостатъчност и други високорискови заболявания, които може да ограничат приложимостта на резултатите за тези популации. Търсенето на събития е съсредоточено върху предварително определени сърдечносъдови резултати, а събирането на данни за безопасност, които не са свързани със сърдечносъдовата система, е ограничено.

Налични са подкрепящи данни от допълнителни рандомизирани проучвания и метааналитични данни при атеросклеротично сърдечносъдово заболяване. Въпреки това резултатите при сърдечносъдовите изпитвания са хетерогенни, особено между стабилните случаи на коронарна болест и популациите с остър миокарден инфаркт. В CLEAR SYNERGY/OASIS-9, голямо, рандомизирано изпитване при пациенти, на които е приложено лечение скоро след преживян остър миокарден инфаркт, колхицин не води до значимо намаляване на честотата на първичната сърдечносъдова съставна крайна точка, включваща сърдечносъдова смърт. Тълкуването на това проучване се различава от това при изпитванията със стабилна коронарна болест поради разликите в популацията, времето на започване след преживян остър миокарден инфаркт, основната интензивна интервенционална терапия, съображенията за придържане към терапията и провеждането на изпитването по време на пандемията от COVID-19.

Поради това клиничната полза от колхицин е установена предимно при пациенти със стабилна коронарна артериална болест.



Фигура 1: Кумулативна честота на първичната крайна точка в изпитването LoDoCo2

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетични проучвания са проведени при здрави участници от мъжки пол на възраст 18—45 години с ИТМ 18,50—30,00 kg/m² (N=55 на проучване) както в условия на прием на гладно, така и след храна.

Абсорбция

След перорален прием колхицин преминава през ентерохепатална рециркуляция. При здрави възрастни колхицин се абсорбира след перорално приложение, като достига средна C_{max} 2,1 ng/ml след около 1 час след приложена на гладно единична доза.

Съобщава се, че средната абсолютна бионаличност на колхицин е приблизително 45 %.

Ефект на храната

Когато колхицин се прилага със или след прием на храна с високо съдържание на мазнини и калории в проучване за бионаличност, резултатите показват липса на значим ефект на храната. Колхицин може да се прилага със или без храна.

Средната пикова плазмена концентрация на колхицин при прием на храна е 1,8 ng/ml след приблизително 1,75 часа.

Разпределение

Средният привиден обем на разпространение при здрави доброволци е приблизително 1300 l. Свързването на колхицин със серумните протеини е 39 ± 5 %, главно с албумин, независимо от концентрацията. След реабсорбция бързо се отстранява от плазмата и се разпределя в различни тъкани. Колхицин се открива във високи концентрации в левкоцитите, бъбреците, черния дроб и далака. Колхицин преминава през плацентата. Колхицин се разпределя и в кърмата. Колхицин може също така да премине през кръвно-мозъчната бариера и да кумулира в мозъка, който съдържа голямо количество тубулин.

Биотрансформация

Колхицин се деметира до два основни метаболита — 2-О-деметилколхицин и 3-О-деметилколхицин (съответно 2- и 3-DMC) и един второстепенен метаболит — 10-О-деметилколхицин (известен също като колхицин). *In vitro* проучвания, използващи човешки чернодробни микrozомни, показват, че CYP3A4 участва в метаболизма на колхицин до 2- и 3-DMC. Плазмените нива на тези метаболити са по-малко от 5 % от основното лекарство.

Елиминиране

При здрави доброволци (n=12) 40—65 % от перорално приложения 1 mg колхицин се възстановява в урината без промяна. Приема се също, че ентерохепаталната рециркуляция и жлъчната екскреция играят роля за елиминирането на колхицин. След единична перорална доза 0,5 mg дневно, средният ефективен полуживот при здрави доброволци е 19 часа. Колхицин е субстрат на P-гр.

Колхицин не се отстранява чрез хемодиализа.

Бъбречно увреждане

Не е провеждано специално фармакокинетично проучване с използване на колхицин при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане. В публикуван доклад е описана диспозицията на колхицин (1 mg) при млади възрастни мъже и жени с фамилна средиземноморска треска (FMF), с нормална бъбречна функция или терминален стадий на бъбречна болест, изискваща диализа. Пациентите с терминален стадий на бъбречна болест (ESRD) имат 75 % по-нисък клирънс на колхицин (0,17 спрямо 0,73 l/h/kg) и удължен плазмен елиминационен полуживот (18,8 часа спрямо 4,4 часа) в сравнение с участниците с FMF и нормална бъбречна функция. В друго проучване 8 здрави участници с нормална бъбречна функция, 8 участници с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане и 8 участници с ESRD получават единична доза 0,6 mg колхицин преди и отново след хемодиализа. Резултатите показват, че експозицията на колхицин е сходна при участници с нормална бъбречна функция, лека степен на бъбречно увреждане или ESRD преди и по време на хемодиализа (24,7—31,7 ng h/ml), но е до два пъти по-висока при участници с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (съответно 48,9 и 48,0 ng h/ml). Много малко количество от дозата колхицин (средно 5,2 %) е възстановено в диализата.

Чернодробно увреждане

Не е провеждано специално фармакокинетично проучване с колхицин при пациенти с различна степен на чернодробно увреждане. Публикуваните доклади относно фармакокинетиката на интравенозно приложен колхицин при пациенти с тежка степен на хронично чернодробно заболяване, както и при пациенти с алкохолна или първична билиарна цироза и нормална бъбречна функция, предполагат голяма интериндивидуална вариабилност. При някои участници с лека до умерена цироза клирънсът на колхицин е значимо намален, а плазменият полуживот е удължен в сравнение със здравите участници. При участници с първична билиарна цироза не са забелязани последователни тенденции. Липсват фармакокинетични данни за пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh).

Педиатрична популация

Липсват фармакокинетични данни при деца.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсикология

Не са провеждани общи токсикологични проучвания с колхицин, но не са идентифицирани специфични опасения относно фармакологичната безопасност, освен тези, дължащи се на известните фармакодинамични свойства на колхицин. Всяко предозиране с колхицин е потенциално летално. В проучвания за токсичност при многократно прилагане, дозозависими нежелани реакции са наблюдавани главно в бързо пролифериращи тъкани, включително стомашно-чревния тракт, костния мозък, лимфоидната тъкан и репродуктивните органи, като има и съобщения за специфична видова чувствителност.

Канцерогенност

Въз основа на резултатите от двугодишни проучвания при мишки и плъхове не са установени доказателства за канцерогенен потенциал на колхицин при перорални дози до 3 mg/kg/ден при мишки и 2 mg/kg/ден при плъхове, съответстващи на експозиции приблизително 29 и 38 пъти по-големи от препоръчителната доза при хора 0,5 mg на база mg/m².

Генотоксичност

Колхицин не показва мутагенност при бактериален тест за обратни мутации. При анализ за хромозомни аберации в култивирани човешки бели кръвни клетки лечението с колхицин води до образуване на микроядра. Тъй като публикуваните проучвания демонстрират, че колхицин предизвиква анеуплоидия в процеса на митотично неразделяне, без структурни промени в ДНК, колхицин не се счита за кластогенен, въпреки че се образуват микроядра.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Публикуваните неклинични проучвания показват, че индуцираното от колхицин прекъсване на образуването на микротубули засяга мейозата и митозата. Проучванията за фертилитета съобщават също за абнормна морфология на сперматозоидите и намален брой на сперматозоидите при мъже, както и възпрепятстване на проникването на сперматозоидите, второто мейотично деление и нормалното дробене при женските индивиди при експозиция на колхицин. Освен това публикуваните проучвания при животни показват, че колхицин причинява ембриофетална токсичност и променено постнатално развитие при експозиции в рамките на клиничния терапевтичен диапазон или над него.

Колхицин възпрепятства образуването на микротубули и функцията на митотичното вретено, което води до инхибиране на клетъчното делене. В проучвания при животни колхицин е ембриотоксичен и тератогенен и индуцира анеуплоидия, хромозомни аномалии и нарушено ембрионално развитие. Наблюдавани са нежелани ефекти върху фертилитета както при мъжки, така и при женски животни, включително нарушени сперматогенеза, зреене на овоцитите и имплантация. Тези ефекти зависят от дозата и са свързани с времето на експозицията. При хора са съобщени случаи на обратима олигоспермия и азоспермия по време на терапия с колхицин. Причинно-следствената връзка не е окончателно установена.

Въпреки че тези находки пораждаат теоретични опасения по отношение на репродуктивната токсичност при хора, от обширния клиничен опит с колхицин в терапевтични дози не са получени последователни сигнали за повишен риск от вродени малформации или трайно безплодие. Въпреки това поради механизма на действие и неклиничните находки се препоръчва да се използват предпазни контрацептивни мерки (вж. точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Желатин
Картофено нишесте
Талк
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от алуминий/PVC (30 таблетки).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AGEPHA Pharma s.r.o.
Diaľ ničná cesta 5
903 01 Senec
Словакия
тел.: +421 226 226 032
имейл: office@agephapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2048/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И),
ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА
И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА
БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ:

AGEPHA Pharma s.r.o.
Diaľničná cesta 5
903 01 Senec
Словакия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Сгъваема кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Колхицин AGERHA Pharma 0,5 mg таблетки
колхицин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 0,5 mg колхицин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза монохидрат, желатин, картофено нишесте, талк, магнезиев стеарат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетки
30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AGERHA Pharma s.r.o.
Diaľničná cesta 5
903 01 Senec
Словакия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2048/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Колхицин AGERHA Pharma

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Колхицин AGERHA Pharma 0,5 mg таблетки
КОЛХИЦИН

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

AGERHA Pharma s.r.o.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ
--

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Колхицин AGEPHA Pharma 0,5 mg таблетки

колхицин (colchicine)

Важно предупреждение!

Появата на диария (течни изпражнения повече от 3 пъти дневно) по време на лечението, придружена или не от гадене и повръщане, може да са първите признаци на предозиране, което може да е сериозно. Ако забележите тези признаци, незабавно се свържете с Вашия лекар, който може да намали дозата или да спре лечението с колхицин.

Не превишавайте препоръчителната доза. Предозирането може да причини сериозно, болезнено и необратимо отравяне.

Моля вижте точки 2, 3 и 4 от настоящата листовка.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Колхицин AGEPHA Pharma и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Колхицин AGEPHA Pharma
3. Как да приемате Колхицин AGEPHA Pharma
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Колхицин AGEPHA Pharma
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Колхицин AGEPHA Pharma и за какво се използва

Колхицин AGEPHA Pharma съдържа колхицин, който се използва при възрастни със сърдечно заболяване (което е стабилно в продължение на най-малко 6 месеца), причинено от стесняване или запушване на кръвоносните съдове, снабдяващи сърдечния мускул (коронарна болест на сърцето), което е стабилно, за да се намали рискът от:

- инфаркт;
- инсулт, причинен от прекъсване на кръвоснабдяването на част от мозъка (исхемичен инсулт);
- поява на необходимост от провеждане на процедури за възстановяване на кръвния поток към сърцето, когато намаленият приток на кислород към сърдечния мускул причинява симптоми (коронарна ревакуларизация поради исхемия);
- и смърт, причинена от заболявания на сърцето или кръвоносните съдове.

Използва се заедно със стандартни терапии.

Механизмът на действие на активното вещество в Колхицин AGEPHA Pharma, колхицин, не е изцяло изяснен. Смята се обаче, че той намалява възпалението, като ограничава придвижването на определени бели кръвни клетки до зоните на възпаление и като нарушава освобождаването на възпалителни вещества в тези клетки. Смята се, че това предотвратява увреждането на сърцето и кръвоносните съдове.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Колхицин AGEPHA Pharma

Не приемайте Колхицин AGEPHA Pharma

- ако сте алергични към колхицин или към някоя от останалите съставки на този лекарствен продукт (изброени в точка 6);
- ако имате тежки бъбречни или чернодробни проблеми;
- ако имате кръвни проблеми;
- ако приемате определени лекарства, наречени мощни инхибитори на CYP3A4 или инхибитори на P-гликопротеин:
 - атазанавир, дарунавир/ритонавир, индинавир, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, типранавир/ритонавир (*използвани за лечение на ХИВ инфекция*);
 - итраконазол, кетоконазол (*използвани за лечение на гъбични инфекции*);
 - кларитромицин, телитромицин (*използвани за лечение на бактериални инфекции*);
 - нефазодон (*използван за лечение на депресия*);
 - циклоспорин (*използван за предотвратяване на отхвърлянето на органи/лечение на имунни заболявания*);
 - ранолазин (*използван за лечение на болка в гръдния кош/стенокардия*).

Попитайте Вашия медицински специалист, ако не сте сигурни. Приемът на тези лекарства с Колхицин AGEPHA Pharma може да доведе до твърде високо ниво на колхицин в организма Ви, което може да предизвика животозастрашаващи нежелани реакции или смърт.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Колхицин AGEPHA Pharma, ако едно или повече от следните състояния се отнасят до Вас:

- имате чернодробни или бъбречни проблеми;
- имате проблеми със стомаха и червата (стомашно-чревни проблеми);
- имате тежка степен нарушение на кръвта.

Колхицин AGEPHA Pharma може да потисне дейността на костния мозък (миелосупресия), което да доведе до ниски нива на кръвните клетки, включително на белите кръвни клетки (левкопения), на белите кръвни клетки, известни като гранулоцити (гранулоцитопения), на тромбоцитите, кръвни компоненти, които помагат на кръвта да се съсирва (тромбоцитопения), на всички видове кръвни клетки (панцитопения) и на заболяване, при което костният мозък не може да произвежда кръвни клетки (апластична анемия). Това може да бъде животозастрашаващо или смъртоносно.

Спрете приема на Колхицин AGEPHA Pharma и се свържете с Вашия лекар незабавно, ако развиете някакви проблеми, засягащи стомаха или червата, тъй като те често са първият признак на нежелани реакции, причинени от Колхицин AGEPHA Pharma. Те включват:

- гадене;
- повръщане;
- болка в стомаха; и
- диария (виж също точка 4 „Възможни нежелани реакции“).
- ако Ви е поставена диагноза „тежка сърдечна недостатъчност“ (клас III или IV според класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация) или Ви е казано, че помпената функция на сърцето Ви е силно намалена — Вашият лекар може да прецени, че Колхицин AGEPHA Pharma не е подходящ за Вас.

Колхицин AGEPHA Pharma може да причини нежелани реакции, засягащи нервите и мускулите (невромускулни), както и разрушаване на мускулите, което често води до увреждане на

бъбреците (рабдомиолиза). Пациентите трябва да се свържат със своя лекар, ако развият съответните симптоми като мускулна болка, чувствителност, потъмняване на урината.

Деца и юноши

Колхицин AGERNA Pharma не трябва да се използва при деца или юноши.

Други лекарства и Колхицин AGERNA Pharma

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Следните лекарства може да увеличат риска от нежелани реакции от Колхицин AGERNA Pharma, като увеличат количеството на Колхицин AGERNA Pharma в кръвта:

- ампренавир, фозампренавир (прекурсор на ампренавир), *(използвани за лечение на ХИВ инфекция)*;
- апрепитант *(използван за лечение на гадене и повръщане)*
- дилтиазем, верапамил *(използвани за лечение на високо кръвно налягане)*;
- еритромицин *(използван за лечение на бактериални инфекции)*;
- флуконазол *(използван за лечение на гъбични инфекции)*;
- аторвастатин, розувастатин, симвастатин *(използвани за лечение на висок холестерол)*;
- фибрати, гемфиброзил *(използвани за лечение на високи триглицериди/холестерол)*.
- дигоксин *(използва се за лечение на неравномерен сърдечен ритъм и сърдечна аритмия)*
- норетиндрон/етинилестрадиол *(използва се като контрацептивно средство за предпазване от бременност)*
-

Не приемайте Колхицин AGERNA Pharma със следните инхибитори на CYP3A4 и P-gp, тъй като са противопоказни:

- кларитромицин, телитромицин *(използвани за лечение на бактериални инфекции)*;
- итраконазол, кетоконазол *(използвани за лечение на гъбични инфекции)*;
- атазанавир, дарунавир/ритонавир, индинавир, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, типранавир/ритонавир *(използвани за лечение на ХИВ инфекция)*;
- циклоспорин *(използван за предотвратяване на отхвърлянето на органи/лечение на имунни заболявания)*;
- нефазодон *(използван за лечение на депресия)*;
- ранолазин *(използван за лечение на болка в гръдния кош/стенокардия)*.

Колхицин AGERNA Pharma с храна и напитки

Избягвайте консумацията на грейпфрут или пиенето на сок от грейпфрут, докато приемате Колхицин AGERNA Pharma. Това може да повиши риска от появата на сериозни нежелани реакции.

Жени с детероден потенциал и мъже

Това лекарство оказва влияние върху деленето на клетките и би могло да има ефект върху все още нероденото Ви дете в случай на зачеване по време на това лечение. Поради това жените, които може да забременеят, трябва да използват ефективен метод за контрол на раждаемостта (контрацепция), докато приемат Колхицин AGERNA Pharma и в продължение на най-малко 1 месец след спиране на лечението. Пациентите от мъжки пол не трябва да зачеват деца по време на терапия с колхицин и поне 3 месеца след спирането ѝ.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Бременност

Това лекарство засяга клетъчното делене и е известно, че преминава през плацентата при хора. Наличните данни не показват риск за все още нероденото Ви дете, но има съобщения за случаи на генетични аномалии, включително синдром на Даун, във връзка с колхицин, въпреки че този риск не е потвърден в проучванията. Затова Колхицин AGERNA Pharma не трябва да се прилага

по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с колхицин.

Кърмене

Активното вещество в Колхицин AGEPHA Pharma, колхицин, преминава в кърмата. Ако кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да приемете Колхицин AGEPHA Pharma. Вашият лекар ще реши дали трябва да спрете кърменето.

Фертилитет

Ако планирате да имате деца, обсъдете това с Вашия лекар, преди да започнете приема на Колхицин AGEPHA Pharma.

Шофиране и работа с машини

Колхицин не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

Колхицин AGEPHA Pharma съдържа лактоза

Колхицин AGEPHA Pharma съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете Колхицин AGEPHA Pharma.

3. Как да приемате Колхицин AGEPHA Pharma

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Консултирайте с Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни.

Препоръчителната доза е 0,5 mg, приемана веднъж дневно. Колхицин AGEPHA Pharma може да се приема със или без храна.

Не променяйте дозата си и не спирайте приема на Колхицин AGEPHA Pharma, без първо да се консултирате с Вашия медицински специалист.

Колхицин AGEPHA Pharma се предлага под формата на таблетки, които се приемат през устата.

Ако сте приели повече от необходимата доза Колхицин AGEPHA Pharma

Ако сте приели повече от необходимата доза Колхицин AGEPHA Pharma, трябва незабавно се свържете с Вашия лекар или с най-близкото спешно отделение на болница. Вземете тази листовка и всички останали таблетки с Вас, за да можете да покажете на лекаря какво сте приемали.

Приемът на твърде висока доза Колхицин AGEPHA Pharma може да причини сериозни нежелани реакции, които може да бъдат животозастрашаващи. Ранните симптоми на предозиране (които се проявяват средно след 3 часа, но може да се проявят и по-късно) може да гадене, повръщане, болка в стомаха, кървава диария и ниско кръвно налягане.

Ако сте пропуснали да приемете Колхицин AGEPHA Pharma

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте забравили да приемете доза и е почти време за следващата доза, изобщо не приемайте пропуснатата доза и продължете с предписаната схема на прилагане.

Приемете пропуснатата доза веднага, щом се сетите само ако има достатъчно време преди следващата доза.

Винаги се консултирайте с Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни.

Ако сте спрели приема на Колхицин AGEPHA Pharma

Ако внезапно преустановите приема на това лекарство, симптомите, които сте изпитвали преди началото на лечението, може да се появят отново. Винаги се консултирайте с Вашия лекар, ако обмисляте да спрете приема на колхицин.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете приема на Колхицин АГЕРНА Pharma и незабавно се свържете с лекар или с най-близкото спешно отделение на болница, ако получите следните нежелани реакции.

Признаци на предозиране или сериозна токсичност

Тежка или продължителна диария, гадене, повръщане или коремна болка могат да бъдат ранните признаци на предозиране с колхицин, което може да бъде сериозно или животозастрашаващо.

Мускулни проблеми

Мускулна болка, чувствителност или слабост, особено ако също не се чувствате добре, имате повишена температура или забележите тъмна или червеникаво-кафява урина. Това може да са признаци на рабдомиолиза (сериозно състояние, свързано с разграждане на мускулите, което може да доведе до увреждане на бъбреците).

Мускулна болка, чувствителност или слабост — редки (може да засегнат до 1 на 1000 души)

Рабдомиолиза — с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Нарушения на кръвта

Симптоми като необичайни синини или кървене, чести инфекции с повишена температура, възпалено гърло или язви в устата, необичайна умора, бледа кожа или задух. Това може да са признаци на сериозни кръвни проблеми, като ниски нива на кръвните клетки (включително левкопения, неутропения, тромбоцитопения, панцитопения или други заболявания на костния мозък).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Други нежелани реакции

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- диария
- гадене

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- повръщане
- болка или дискомфорт в корема

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- белодробна инфекция (пневмония)
- повишени стойности на чернодробните ензими (трансаминази)
- кървене в черепа (интракраниален кръвоизлив)

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 души):

- болка в мускулите (миалгия)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- мускулно заболяване (миопатия)

- тежка степен на увреждане на мускулите (рабдомиолиза)
- ниски нива на кръвни клетки (включително неутропения, левкопения, тромбоцитопения, панцитопения)
- депресия на костния мозък (намалено производство на кръвни клетки)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Колхицин AGEPHA Pharma

- Този лекарствен продукт трябва да бъде съхраняван на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязана върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“. Датата на изтичане на срока на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Колхицин AGEPHA Pharma

- Активното вещество е колхицин. Всяка таблетка съдържа 0,5 mg колхицин.
- Другите помощни вещества са желатин, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, картофено нишесте и талк.

Как изглежда Колхицин AGEPHA Pharma и какво съдържа опаковката

Таблетките Колхицин AGEPHA Pharma са бели до бледожълти, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с вдлъбнато релефно означение „L1“ от едната страна и гладки от другата страна (с диаметър около 6,0 mm и дебелина около 3,1 mm), опаковани в блистер от алуминий/PVC (30 таблетки).

Притежател на разрешението за употреба и производител

AGEPHA Pharma s.r.o.
Diaľničná cesta 5
903 01 Senec
Словакия

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.