

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 0,5 mg kolchicinu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 88,87 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé až nažloutlé kulaté bikonvexní tablety s vyraženým označením „L1“ na jedné straně a hladké na druhé straně (o průměru přibližně 6,0 mm a tloušťce přibližně 3,1 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Colchicine AGEPHA Pharma je indikován k sekundární prevenci aterotrombotických příhod u dospělých s ischemickou chorobou srdeční, která je stabilní po dobu nejméně šest měsíců.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka kolchicinu je 0,5 mg jednou denně. Maximální denní dávka je 0,5 mg.

Doporučená maximální dávka nesmí být překročena. Počáteční klinické projevy předávkování zahrnují gastrointestinální obtíže, jako je průjem, nauzea a zvracení (viz bod 4.4).

Pokud dojde k vynechání dávky kolchicinu, je třeba zapomenutou dávku užít co nejdříve a pacient se má poté vrátit k normálnímu rozvrhu dávkování. Pokud dojde k vynechání dávky, pacient nemá zdvojnásobovat další dávku.

Doba trvání léčby:

Kolchicin lze bezpečně užívat po dobu 28 měsíců.

Starší pacienti

Úprava dávky není nutná. Klinické studie zahrnovaly starší pacienty (≥ 65 let), ale pacienti ve věku od 75 let nebyli dostatečně zastoupeni. Dostupné důkazy nenaznačují klinicky významný rozdíl v rámci bezpečnosti či účinnosti související s věkem. Vzhledem k tomu, že u starších pacientů je běžnější porucha funkce ledvin, komorbidita a souběžné užívání dalších léčivých přípravků, má se kolchicin u této populace používat s opatrností.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírně sníženou (eGFR 60–89 ml/min) nebo normální funkcí ledvin (eGFR ≥ 90 ml/min) není úprava dávky nutná.

Pacienti s mírně až středně sníženou funkcí ledvin s eGFR ≥ 50 ml/min je třeba pečlivě sledovat s ohledem na výskyt nežádoucích účinků kolchicinu. U pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR < 50 ml/min) je však kolchicin kontraindikován (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater

Pacienti s poruchou funkce jater je třeba pečlivě sledovat s ohledem na výskyt nežádoucích účinků kolchicinu. Kolchicin je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Puga).

Pediatrická populace

U pediatrické populace neexistuje žádné relevantní použití kolchicinu v rámci indikace sekundární prevence aterotrombotických příhod u dospělých pacientů s ischemickou chorobou srdeční, která je stabilní po dobu nejméně šest měsíců.

Způsob podání

Perorální podání.

Tabletu je třeba spolknout a zapít sklenicí vody.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Souběžné podávání se silnými inhibitory CYP3A4 nebo P-glykoproteinu.
- Pacienti s již existujícími krevními dyskrasiemi.
- Pacienti s poruchou funkce ledvin (eGFR < 50 ml/min).
- Pacienti s těžkou poruchou funkce jater.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Důležité upozornění

Kolchicin má úzký terapeutický index, což jej činí náchylným k významným rizikům závažného předávkování. Nesmí být překročena doporučená maximální dávka. Počáteční klinické projevy takového předávkování zahrnují gastrointestinální obtíže, jako je průjem, nauzea a zvracení. V závislosti na užití dávce může dojít k potenciálnímu selhání více orgánů, které postihuje různé systémy, včetně dýchacího, kardiovaskulárního, hematologického a nervového systému. Pacienti mají být s těmito známkami možného předávkování, k němuž může dojít i v případě, že jsou interakce ignorovány, obeznámeni. V takovém případě je třeba zvážit snížení dávky nebo ukončení léčby. Viz body 4.4, 4.5, 4.8 a 4.9 tohoto souhrnu údajů o přípravku.

Léčivý přípravek musí být před použitím i po něm uchováván mimo dosah ostatních osob.

Kardiovaskulární systém

Užívání kolchicinu u pacientů se srdečním selháním třídy III nebo IV podle klasifikace New York Heart Association (NYHA) a ejekční frakcí levé komory (LVEF) nižší než 35 % není podloženo údaji o klinické účinnosti a bezpečnosti. Proto se při zvažování léčby kolchicinem u této populace doporučuje opatrnost. Lékaři musí pečlivě a individuálně vyhodnotit potenciální přínosy a rizika. Informace o dalších populacích vyloučených ze studie LoDoCo2 naleznete v bodě 5.1.

Krevní dyskrasie

Kolchicin může způsobit myelosupresi, leukopenii, granulocytopenii, trombocytopenii, pancytopenii a aplastickou anémii, které mohou být život ohrožující nebo fatální (viz body 4.3 a 4.8).

Gastrointestinální příznaky jsou často první známkou toxicity při podávání kolchicinu, proto je v případě výskytu nových příznaků třeba provést vyhodnocení toxicity. Souběžné užívání léčivých přípravků, které snižují metabolismus kolchicinu, nebo přítomnost poruchy funkce jater nebo ledvin, zvyšuje riziko rozvoje krevních dyskrazí.

Užívání kolchicinu u pacientů s již existujícími krevními dyskrasiemi, poruchou funkce ledvin (eGFR < 50 ml/min) nebo závažnou jaterní dysfunkcí a souběžné užívání silných inhibitorů CYP3A4 nebo inhibitorů P-glykoproteinu je kontraindikováno (viz bod 4.3). U pacientů s rizikovými faktory pro zvýšenou systémovou expozici kolchicinu je třeba se vyvarovat souběžnému užívání středně silných inhibitorů CYP3A4 s kolchicinem (viz bod 4.5). Pacienty s jakýmkoli stupněm poruchy funkce ledvin a poruchy funkce jater je třeba sledovat z hlediska toxicity kolchicinu.

Neuromuskulární toxicita

Kolchicin může způsobit neuromuskulární toxicitu a rhabdomyolýzu. Souběžné užívání léčivých přípravků, které snižují metabolismus kolchicinu, nebo přítomnost poruchy funkce jater nebo ledvin, zvyšuje riziko rozvoje neuromuskulární toxicity.

Pokud se u pacienta objeví známky neuromuskulární toxicity, je třeba kolchicin vysadit, vyšetřit jiné příčiny a zahájit odpovídající léčbu. Souběžné užívání kolchicinu a inhibitorů HMG CoA reduktázy, jako je atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin a jiné léčivé přípravky snižující hladinu lipidů, gemfibrozil, fibráty a digoxin, může zvýšit rozvoj myopatie (viz bod 4.5).

Pacienti s jakýmkoli stupněm poruchy funkce ledvin je třeba pečlivě sledovat s ohledem na výskyt nežádoucích účinků kolchicinu. Je známo, že kolchicin se vylučuje ledvinami, a přítomnost středně těžké až těžké poruchy funkce ledvin je spojena s toxicitou kolchicinu. U pacientů s poruchou funkce ledvin může být renální clearance kolchicinu a jeho metabolitů snížena.

Pacienti s jakýmkoli stupněm poruchy funkce jater je třeba pečlivě sledovat s ohledem na výskyt nežádoucích účinků kolchicinu. Kolchicin je metabolizován především játry a těžká porucha funkce jater je spojena s toxicitou kolchicinu. U pacientů s chronickou poruchou funkce jater může být jaterní clearance významně snížena a plazmatický poločas může být prodloužen.

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem k mechanismu účinku kolchicinu (viz bod 5.3) ženy ve fertilním věku musí během léčby kolchicinem a po dobu až jednoho měsíce po jejím ukončení používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. Muži během léčby kolchicinem a po dobu až tři měsíce po poslední dávce léčby nesmějí zplodit dítě.

Ženám užívajícím perorální antikoncepci je třeba kolchicin předepisovat s opatrností a je třeba je sledovat s ohledem na výskyt nežádoucích účinků.

Na základě neklinických poznatků o toxicitě pro reprodukci a mechanismu účinku kolchicinu se během léčby doporučují vhodná antikoncepční opatření (viz bod 4.6).

Pomocná látka (laktóza)

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nesmějí tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a další formy interakce

Závažné lékové interakce

Souběžné podávání kolchicinu se silnými inhibitory P-gp a/nebo silnými inhibitory CYP3A4 zvyšuje expozici kolchicinu, což může vést k toxicitě vyvolané kolchicinem, včetně úmrtí. Toto souběžné užívání je kontraindikováno (viz bod 4.3 a bod 4.5, tabulka 1).

U kolchicinu nebyly prováděny studie lékových interakcí, jsou však předloženy údaje a informace o potenciálu lékových interakcí kolchicinu dostupné z veřejných zdrojů.

Kolchicin je substrátem efluxního transportéru P-glykoproteinu (P-gp). Z testovaných enzymů cytochromu P450 se na metabolismu kolchicinu podílel především enzym CYP3A4. Pokud je kolchicin podáván společně s léčivými přípravky, které inhibují P-gp, z nichž většina také inhibuje enzym CYP3A4, je pravděpodobné, že dojde ke zvýšení koncentrace kolchicinu.

Lékaři se musí ujistit, že pacienti jsou vhodnými kandidáty pro léčbu kolchicinem, a zůstat ostražití vůči známkám a příznakům toxicity spojeným se zvýšenou expozicí kolchicinu v důsledku lékové interakce. Známky a příznaky toxicity kolchicinu je třeba neprodleně vyhodnotit, a pokud existuje podezření na toxicitu, zvážit přerušení nebo ukončení léčby kolchicinem.

Léčivé přípravky uvedené níže v tabulce 1 vycházejí buď z případových studií lékových interakcí nebo ze studií, nebo z potenciálních interakcí s ohledem na očekávaný rozsah a závažnost interakce (tj. ty, které byly označeny jako kontraindikované).

Tabulka 1 Prokázané nebo potenciální lékové interakce

Třída souběžně užívaných léčivých přípravků nebo potravin	Zaznamenaný a očekávaný výsledek	Klinická poznámka
Silné inhibitory CYP3A4: atazanavir, klarithromycin, darunavir/ritonavir, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin, tipranavir/ritonavir	Bylo pozorováno významné zvýšení hladin kolchicinu v plazmě. U klarithromycinu, silného inhibitoru CYP3A4, byla hlášena fatální toxicita kolchicinu. Podobně se očekává významné zvýšení hladin kolchicinu v plazmě u jiných silných inhibitorů CYP3A4.	Souběžné užívání kolchicinu se silnými inhibitory CYP3A4 je kontraindikováno (<i>viz bod 4.3</i>).
Středně silné inhibitory CYP3A4: amprenavir, aprepitant, diltiazem, erythromycin, flukonazol, fosamprenavir (proléčivo amprenaviru), grapefruitová šťáva, verapamil	Bylo pozorováno významné zvýšení koncentrace kolchicinu v plazmě. U interakcí s diltiazemem a verapamilem byla hlášena neuromuskulární toxicita.	Zvažte potenciální přínosy a rizika a pečlivě sledujte pacienty, zda se u nich neobjeví známky nebo příznaky toxicity. U starších pacientů a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater se vyvarujte souběžného užívání kolchicinu se středně silnými inhibitory CYP3A4.
Silné inhibitory P-gp: cyklosporin, ranolazin	Bylo pozorováno významné zvýšení hladin kolchicinu v plazmě. U cyklosporinu, inhibitoru P-gp, byla hlášena fatální toxicita kolchicinu. Podobně se předpokládá významné zvýšení hladin kolchicinu v plazmě u dalších inhibitorů P-gp.	Souběžné užívání kolchicinu se silnými inhibitory P-gp je kontraindikováno (<i>viz bod 4.3</i>).
Inhibitory HMG-CoA reduktázy: atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin	Farmakokinetická a/nebo farmakodynamická interakce: přidání jednoho léčivého přípravku ke stabilnímu dlouhodobému režimu druhého vedlo k myopatii a rhabdomyolýze (včetně úmrtí)	U pacientů je třeba pečlivě sledovat jakékoli známky nebo příznaky bolesti, citlivosti nebo slabosti svalů, zejména během počáteční léčby; sledování CPK (kreatinfosfokinázy) nemusí nutně zabránit vzniku závažné myopatie.
Jiné léčivé přípravky snižující hladinu lipidů: fibráty, gemfibrozil		
Glykosidy náprstníku: digoxin		

Interakce s jídlem a pitím

Pacientům se doporučuje vyvarovat se konzumace grapefruitů nebo grapefruitové šťávy během léčby kolchicinem, protože to vede ke zvýšené expozici kolchicinu.

Perorální antikoncepce

Kolchicin může interagovat s perorálními antikoncepcí, jako je norethindron/ethinylestradiol, a může způsobit nežádoucí účinky, jako je průjem, nauzea, bolest v horní části břicha, studený pot atd. Ženám užívajícím perorální antikoncepci je třeba kolchicin předepisovat s opatrností a je třeba je sledovat s ohledem na výskyt nežádoucích účinků.

4.6 Plodnost, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Na základě mechanismu účinku kolchicinu, který narušuje polymeraci mikrotubulů a dělení buněk, má kolchicin potenciál nepříznivě ovlivnit gametogenezi (viz bod 5.3).

Ženy ve fertilním věku musí během léčby kolchicinem a po dobu nejméně jednoho měsíce po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci.

Muži během léčby kolchicinem a po dobu nejméně tří měsíců po jejím ukončení nesmějí zplodit dítě.

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly, že kolchicin je embryotoxický a teratogenní, což odpovídá jeho farmakologickému účinku, včetně účinků na segregaci chromozomů a dělení buněk (viz bod 5.3).

Dostupné údaje z literatury o účincích na člověka, které jsou odvozeny zejména z dlouhodobého užívání kolchicinu u familiární středomořské horečky a dalších zánětlivých onemocnění, nezjistily zvýšené riziko závažných vrozených malformací, potratů nebo nepříznivých výsledků těhotenství, pokud se kolchicin používá v terapeutických dávkách. Údaje u těhotných žen s ischemickou chorobou srdeční jsou však omezené.

Z preventivních důvodů se kolchicin nemá během těhotenství užívat, pokud klinický stav ženy léčbu nevyžaduje.

Kojení

Kolchicin se vylučuje do lidského mateřského mléka. Kojené dítě může obdržet až přibližně 10 % dávky upravené na tělesnou hmotnost matky.

Dostupné publikované údaje neuvádějí žádné nežádoucí účinky u kojených dětí vystavených účinkům kolchicinu. Vzhledem k farmakologickému účinku kolchicinu však nelze riziko pro kojené dítě vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání kolchicinu.

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly, že kolchicin může narušit fertilitu u samců i samic, včetně účinků na spermatogenezi a oogenezi (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje

Kolchicin nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Gastrointestinální poruchy jsou nejčastějšími nežádoucími účinky kolchicinu. Často se jedná o první známky toxicity, které mohou svědčit o tom, že je nutné léčbu přerušit. Mezi tyto nežádoucí účinky patří průjem, nauzea, zvracení a bolest břicha nebo křeče v břiše.

Dle historických údajů o užívání kolchicinu bylo hlášeno, že způsobuje neuromuskulární toxicitu, která se může projevovat jako bolest nebo slabost svalů (viz bod 4.4). Závažné toxické projevy spojené s kolchicinem zahrnují myelosupresi, diseminovanou intravaskulární koagulaci a poruchu funkce ledvin, jater, oběhového systému a centrálního nervového systému.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky, rozdělené podle orgánových tříd a frekvence, byly hlášeny při dlouhodobé léčbě kolchicinem v jiných indikacích.

Frekvence nejsou známy, pokud nejsou uvedeny v některé z těchto klasifikací:

Velmi časté: ($\geq 1/10$)

Časté: ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté: ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné: ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné: ($< 1/10\,000$)

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

Tabulka 2: Seznam nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	méně časté	pneumonie
Poruchy krve a lymfatického systému	není známo	neutropenie
	není známo	leukopenie
	není známo	trombocytopenie
	není známo	pancytopenie / útlum kostní dřeně
Cévní poruchy	méně časté	intrakraniální krvácení
Gastrointestinální poruchy	velmi časté	průjem
	velmi časté	nauzea
	časté	zvracení
	časté	bolest břicha / abdominální diskomfort
Poruchy jater a žlučových cest	méně časté	zvýšení hladin aminotransferáz
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	vzácné	myalgie (bolest svalů)
	není známo	myopatie
	není známo	rhabdomyolýza

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Akutní předávkování přesahující 0,5 mg/kg (35 mg u průměrného dospělého o tělesné hmotnosti 70 kg) je obvykle fatální. Úmrtí byla hlášena již při pouhých 7 mg.

Příznaky předávkování

Otrava kolchicinem se projevuje ve třech po sobě jdoucích fázích, které se obvykle překrývají. První fáze akutní toxicity kolchicinu se obvykle vyskytuje do 24 hodin po požití a zahrnuje gastrointestinální příznaky, jako je bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem a významná ztráta tekutin, což vede ke snížení objemu tělesných tekutin. Může být pozorována také periferní leukocytóza. Druhá fáze trvá 24 až 72 hodin po požití a je charakterizována selháním více orgánů. Úmrtí je obvykle důsledkem

respiračního útlumu a kardiovaskulárního kolapsu. Přibližně jeden týden po počátečním požití může být zotavení doprovázeno rebound leukocytózou.

Léčba

Není známo žádné specifické antidotum. Eliminaci toxinů pomocí výplachu žaludku a následného podání aktivního uhlí je třeba provést do 1–2 hodin od požití. Kolchicin nelze efektivně odstranit hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii dny neovlivňující metabolismus kyseliny močové, ATC kód: M04AC01

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku kolchicinu v prevenci závažných kardiovaskulárních příhod není znám. Kolchicin je považován za látku působící proti zánětlivé reakci možnou inhibicí migrace granulocytů do zanícené oblasti a interakcí s mikrotubuly, což by společně mohlo přispět k prevenci kardiovaskulárních příhod.

Kolchicin je protizánětlivá léčivá látka, která inhibuje polymerizaci mikrotubulů a moduluje zánětlivé cesty podílející se na ateroskleróze, včetně aktivace neutrofilů a inflamazómu NLRP3. Prostřednictvím těchto mechanismů kolchicin zmírňuje zánět cév, který navzdory optimální standardní léčbě přispívá ke zbytkovému kardiovaskulárnímu riziku.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamika kolchicinu v prevenci ischemických kardiovaskulárních příhod není zcela objasněna. Bylo však prokázáno, že kolchicin vykazuje kardioprotektivní, protizánětlivé a antiaterosklerotické účinky v několika zvířecích modelech *in vivo* a může stabilizovat aterosklerotické pláty snížením zánětlivé aktivity a zátěže plátů. U pacientů po akutním koronárním syndromu byly pozorovány příznivé účinky každodenní léčby kolchicinem v dávce 0,5 mg modifikující pláty, a to nezávisle na výrazném snížení lipoproteinů s nízkou hustotou nebo na zintenzivnění léčby vysokými dávkami statinů. Při doporučeném dávkování tohoto přípravku se nedostavil zjištěný farmakodynamický účinek (např. účinek na metabolismus kyseliny močové).

Klinická účinnost a bezpečnost

LoDoCo2 (ACTRN12614000093684) byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická studie u pacientů s chronickou stabilní ischemickou chorobou srdeční. Do studie bylo zařazeno celkem 5 522 pacientů, přičemž do skupiny s kolchicinem bylo zařazeno 2 762 pacientů a do skupiny s placebem 2 760 pacientů, přičemž medián doby sledování činil 28,6 měsíce.

Pacienti vstoupili do randomizované fáze až po dokončení 30denního otevřeného přípravného období s nízkými dávkami kolchicinu, během něhož byli pacienti s intolerancí na kolchicin z randomizace vyloučeni. Před zařazením do studie se od pacientů vyžadovalo, aby kolchicin během přípravného období před randomizací dobře snášeli.

Vhodnými pacienty byly dospělé osoby s doloženou ischemickou chorobou srdeční prokázanou invazivní ischemickou angiografií, koronární angiografií s počítačovou tomografií nebo pomocí kalciového skóre s nejméně 400 jednotkami dle Agatston, které byly klinicky stabilní po dobu nejméně šest měsíců. Pacienti se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin, těžkým srdečním selháním, závažným onemocněním srdečních chlopní nebo známou intolerancí na kolchicin byli vyloučeni.

Výchozí charakteristiky byly mezi jednotlivými léčebnými skupinami obecně vyvážené. Průměrný věk zkoumané populace byl přibližně 66 let a většinu pacientů tvořili muži. Většina účastníků měla prokázané kardiovaskulární rizikové faktory a podstupovala standardní sekundární preventivní léčbu, včetně látek snižujících hladinu lipidů a antiagregační léčby.

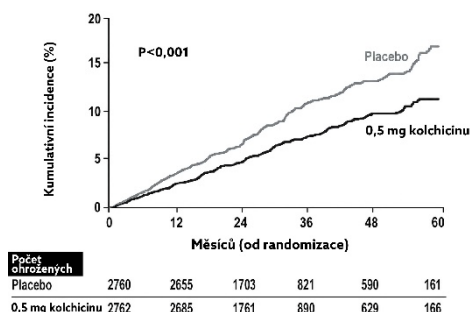
Primárním cílovým parametrem účinnosti byla doba do prvního výskytu složeného ukazatele kardiovaskulárního úmrtí, spontánního infarktu myokardu, ischemické cévní mozkové příhody nebo koronární revaskularizace vedené ischemií.

Léčba kolchicinem významně snížila riziko primárního složeného kardiovaskulárního cílového parametru ve srovnání s placebem (poměr rizik [HR] 0,69; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,57–0,83; $p < 0,001$), což odpovídá relativnímu snížení rizika přibližně o 31 %.

Interpretace výsledků účinnosti podléhá několika omezením. V případě studie LoDoCo2 vstoupili pacienti do randomizované fáze až po dokončení 30denního otevřeného přípravného období s kolchicinem, během něhož byli vyloučeni pacienti s časnou intolerancí. Ze zkoumané populace byli vyloučeni pacienti se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin, těžkým srdečním selháním a jinými vysoce rizikovými stavy, což může omezit použitelnost výsledků u těchto populací. Zjišťování příhod se zaměřilo na předem specifikované kardiovaskulární výsledky a sběr údajů o nekardiovaskulární bezpečnosti byl omezený.

Jsou k dispozici podpůrné důkazy z dalších randomizovaných studií a meta-analytických údajů u aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění. Výsledky napříč kardiovaskulárními studiemi jsou však heterogenní, zejména mezi populací se stabilní ischemickou chorobou srdeční a populací s akutním infarktem myokardu. V rozsáhlé randomizované studii CLEAR SYNERGY/OASIS-9 provedené u pacientů léčených krátce po akutním infarktu myokardu kolchicin významně nesnížil primární složený kardiovaskulární cílový parametr. Interpretace této studie se liší od studií stabilní ischemické choroby srdeční z důvodu rozdílů v populaci, načasování zahájení léčby po akutním infarktu myokardu, doprovodné akutní intervenční léčbě, aspektům adherence a provádění studie během pandemie covidu-19.

Klinický přínos kolchicinu byl proto prokázán především u pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční.



Obrázek 1: Kumulativní incidence primárního cílového parametru ve studii LoDoCo2

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické studie byly provedeny u zdravých mužů ve věku od 18 do 45 let s BMI 18,50–30,00 kg/m² (n = 55 na studii) nalačno i po jídle.

Absorpce

Perorálně užitý kolchicin podléhá enterohepatální recirkulaci. U zdravých dospělých osob se kolchicin vstřebává po perorálním podání a po podání jedné dávky nalačno dosahuje průměrné hodnoty C_{max} 2,1 ng/ml přibližně za jednu hodinu.

Průměrná absolutní biologická dostupnost kolchicinu je uváděna kolem 45 %.

Vliv stravy

Když byl kolchicin ve studii biologické dostupnosti podáván s jídlem s vysokým obsahem tuků či vysoce kalorickým jídlem nebo po něm, výsledky prokázaly absenci významného vlivu stravy. Kolchicin lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Průměrná maximální plazmatická koncentrace kolchicinu po jídle činila 1,8 ng/ml za přibližně 1,75 hodiny.

Distribuce

Průměrný zdánlivý distribuční objem u zdravých dobrovolníků činí přibližně 1 300 l.

Vazba kolchicinu na bílkovinu v séru je $39 \pm 5 \%$, především na albumin bez ohledu na koncentraci. Po opětovném vstřebání je rychle odstraněn z plazmy a distribuován do různých tkání. Kolchicin se nachází ve vysokých koncentracích v leukocytech, ledvinách, játrech a slezině. Kolchicin prochází placentou. Kolchicin se také distribuuje do mateřského mléka. Kolchicin může také procházet hematoencefalickou bariérou a hromadit se v mozku, který obsahuje velké množství tubulinu.

Biotransformace

Kolchicin je demethylován na dva hlavní metabolity, 2-O-demethylkolchicin a 3-O-demethylkolchicin (2- a 3-DMC) a jeden minoritní metabolit, 10-O-demethylkolchicin (známý také jako kolchicin). Studie *in vitro* s využitím lidských jaterních mikrozomů prokázaly, že se na metabolismu kolchicinu na 2- a 3-DMC podílí enzym CYP3A4. Hladiny těchto metabolitů v plazmě jsou (méně než 5 % výchozího léčivého přípravku).

Eliminace

U zdravých dobrovolníků ($n = 12$) bylo 40 až 65 % z 1 mg perorálně podaného kolchicinu vyloučeno v nezměněné podobě močí. Předpokládá se, že v eliminaci kolchicinu hraje roli také enterohepatální recirkulace a vylučování žlučí. Po jedné perorální dávce 0,5 mg denně je průměrný účinný poločas u zdravých dobrovolníků 19 hodin. Kolchicin je substrátem P-gp.

Kolchicin se neodstraňuje hemodialýzou.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin nebyla provedena žádná specializovaná farmakokinetická studie s použitím kolchicinu. Ve zveřejněné zprávě byla popsána dispozice kolchicinu (1 mg) u mladých dospělých mužů a žen s familiární středomořskou horečkou (FMF), kteří měli normální funkci ledvin nebo konečné stadium onemocnění ledvin vyžadující dialýzu. Pacienti s konečným stadiem onemocnění ledvin (ESRD) měli v porovnání se subjekty s familiární středomořskou horečkou a normální funkcí ledvin o 75 % nižší clearance kolchicinu (0,17 vs. 0,73 l/h/kg) a prodloužený poločas eliminace z plazmy (18,8 hodiny vs. 4,4 hodiny). V další studii byla osmi zdravým subjektům s normální funkcí ledvin, osmi subjektům s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin a osmi subjektům s konečným stadiem onemocnění ledvin podána jedna dávka 0,6 mg kolchicinu před zahájením a opět po ukončení hemodialýzy. Výsledky prokázaly, že expozice kolchicinu byla u subjektů s normální funkcí ledvin, lehkou poruchou funkce ledvin nebo konečným stadiem onemocnění ledvin před hemodialýzou a během hemodialýzy (24,7–31,7 ng·h/ml) podobná, ale u subjektů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin byla až dvakrát vyšší (48,9 ng·h/ml a 48,0 ng·h/ml). V dialyzátu bylo nalezeno jen velmi malé množství podané dávky kolchicinu (průměrně 5,2 %).

Porucha funkce jater

U pacientů s různým stupněm poruchy funkce jater nebyla provedena žádná specializovaná farmakokinetická studie s použitím kolchicinu. Publikované zprávy o farmakokinetice intravenózně podávaného kolchicinu u pacientů se závažným chronickým onemocněním jater, jakož i u pacientů s alkoholickou nebo primární biliární cirhózou a normální funkcí ledvin naznačují velkou variabilitu mezi jednotlivými pacienty. U některých subjektů s lehkou až středně těžkou cirhózou je clearance kolchicinu významně snížena a poločas eliminace z plazmy je ve srovnání se zdravými subjekty

prodloužen. U subjektů s primární biliární cirhózou nebyly zaznamenány žádné konzistentní trendy. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třídy C dle Childa a Pugh) nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje.

Pediatrická populace

U dětí nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obecná toxicita

S kolchicinem nebyly provedeny žádné obecné toxikologické studie, avšak kromě obav vyplývajících ze známých farmakodynamických vlastností kolchicinu nebyly zjištěny žádné specifické obavy týkající se bezpečnostní farmakologie. Předávkování kolchicinem může být smrtelné. Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách byly nežádoucí účinky závislé na dávce pozorovány zejména u rychle se dělících tkání, včetně gastrointestinálního traktu, kostní dřene, lymfoidní tkáně a reprodukčních orgánů, přičemž byla hlášena druhově specifická citlivost.

Karcinogenita

Na základě výsledků dvouletých studií u myši a potkanů kolchicin nevykázal žádné známky karcinogenního potenciálu při perorálních dávkách do 3 mg/kg/den u myši a 2 mg/kg/den u potkanů, což odpovídá expozicím přibližně 29 a 38krát vyšším, než je doporučená dávka u člověka ve výši 0,5 mg při přepočtu na mg/m².

Genotoxicita

Kolchicin byl negativní z hlediska mutagenity v bakteriálním testu reverzní mutace. V testu chromozomálních aberací na kultivovaných lidských bílých krvinkách vedla léčba kolchicinem k tvorbě mikrojader. Vzhledem k tomu, že publikované studie prokázaly, že kolchicin vyvolává aneuploidii v procesu mitotické nondisjunkce bez strukturálních změn DNA, není kolchicin považován za klastogenní, přestože dochází k tvorbě mikrojader.

Reprodukční a vývojová toxicita

Publikované neklinické studie prokázaly, že narušení tvorby mikrotubulů způsobené kolchicinem ovlivňuje meiózu a mitózu. Studie fertility rovněž uváděly abnormální morfologii spermií a snížený počet spermií u mužů a narušení penetrace spermií, druhého meiotického dělení a normálního rýhování u žen při expozici kolchicinu. Publikované studie na zvířatech navíc naznačují, že kolchicin způsobuje embryofetální toxicitu a změny v postnatálním vývoji při expozicích v rámci klinického terapeutického rozmezí nebo nad ním.

Kolchicin narušuje tvorbu mikrotubulů a funkci mitotického vřeténka, což vede k inhibici buněčného dělení. Ve studiích na zvířatech byl kolchicin embryotoxický a teratogenní a vyvolával aneuploidii, chromozomální abnormality a poruchy vývoje embrya. Nežádoucí účinky na fertilitu byly pozorovány jak u samců, tak u samic, včetně poruchy spermatogeneze, zrání oocytů a implantace. Tyto účinky byly závislé na dávce a souvisely s načasováním expozice. U lidí byly během léčby kolchicinem hlášeny případy reverzibilní oligospermie a azoospermie. Příčinná souvislost nebyla s konečnou platností prokázána.

Ačkoli tato zjištění vyvolávají u lidí teoretické obavy z reprodukční toxicity, rozsáhlé klinické zkušenosti s kolchicinem v terapeutických dávkách neprokázaly konzistentní signál zvýšeného rizika vrozených malformací nebo trvalé infertility. Vzhledem k mechanismu účinku a neklinickým nálezům se nicméně doporučují preventivní antikoncepční opatření (viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy

Želatina

Bramborový škrob
Mastek
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby přípravek byl chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC blistr (30 tablet).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AGEPHA Pharma s.r.o.
Diaľničná cesta 5
903 01 Senec
Slovenská republika
Tel. +421 226 226 032
E-mail: office@agephapharma.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/26/2048/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ /
VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE
A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY
REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

AGEPHA Pharma s.r.o.

Diaľničná cesta 5

903 01 Senec

Slovenská republika

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**Krabička****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg tablety
kolchicin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 0,5 mg kolchicinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktózy, želatina, bramborový škrob, mastek, magnesium-stearát

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tablety
30 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/26/2048/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Colchicine AGEPHA Pharma

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH

Blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg tablety
kolchicin

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

AGEPHA Pharma s.r.o.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg tablety

kolchicin

Důležité upozornění

Prvními známkami předávkování, které mohou být závažné, mohou být průjem (tekutá stolice více než třikrát denně) během léčby, ať už v kombinaci s pocitem na zvracení a zvracením, či nikoli. Pokud tyto známky zaznamenáte, okamžitě kontaktujte svého lékaře, který může snížit dávku nebo léčbu kolchicinem přerušit. Nepřekračujte doporučenou dávku. Předávkování může vést k velmi bolestivé a nevratné otravě.

Více informací naleznete v bodech 2, 3 a 4 této příbalové informace.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Colchicine AGEPHA Pharma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Colchicine AGEPHA Pharma užívat
3. Jak se přípravek Colchicine AGEPHA Pharma užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Colchicine AGEPHA Pharma uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Colchicine AGEPHA Pharma a k čemu se používá

Přípravek Colchicine AGEPHA Pharma obsahuje kolchicin, který se používá u dospělých s onemocněním srdce (stabilním po dobu nejméně šesti měsíců) způsobeným zúžením nebo ucpáním cév zásobujících srdeční sval (ischemickou chorobou srdeční), které je stabilní, ke snížení rizika:

- infarktu myokardu,
- cévní mozkové příhody způsobené ucpáním přívodu krve do části mozku (ischemická cévní mozková příhoda),
- potřeby výkonů k obnovení průtoku krve do srdce, pokud snížený přívod kyslíku do srdečního svalu způsobuje příznaky (ischemií vynucená koronární revaskularizace),
- a úmrtí způsobeného onemocněním srdce nebo cév.

Přípravek se používá v kombinaci se standardní léčbou.

Způsob, jakým léčivá látka kolchicin obsažená v přípravku Colchicine AGEPHA Pharma působí, není plně objasněn. Předpokládá se však, že zmírňuje zánět tím, že omezuje pohyb určitých bílých krvinek do oblastí zánětu a narušuje uvolňování zánětlivých látek uvnitř těchto buněk. Předpokládá se, že to zabraňuje poškození srdce a cév.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Colchicine AGEPHA Pharma užívat

Neužívejte přípravek Colchicine AGEPHA Pharma,

- jestliže jste alergický(á) na kolchicin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte závažné problémy s ledvinami nebo játry,

- jestliže máte problémy s krví,
- jestliže užíváte určité léčivé přípravky zvané silné inhibitory CYP3A4 nebo inhibitory P-glykoproteinu:
 - atazanavir, darunavir/ritonavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, tipranavir/ritonavir (*používané k léčbě infekce virem HIV*)
 - itraconazol, ketokonazol (*používané k léčbě plísňových infekcí*)
 - klarithromycin, telithromycin (*používané k léčbě bakteriálních infekcí*)
 - nefazodon (*používaný k léčbě deprese*)
 - cyklosporin (*používaný k prevenci odmítnutí orgánu / léčbě imunitních onemocnění*)
 - ranolazin (*používaný k léčbě bolesti na hrudi / anginy pectoris*)

Pokud si nejste jistý(jistá), zeptejte se svého lékaře. Užívání těchto léčivých přípravků spolu s přípravkem Colchicine AGEPHA Pharma může způsobit, že hladina kolchicinu v těle bude příliš vysoká a může způsobit život ohrožující nežádoucí účinky nebo úmrtí.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Colchicine AGEPHA Pharma se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže se na Vás vztahuje jedna nebo více z těchto situací:

- máte problémy s játry nebo ledvinami,
- máte žaludeční a střevní (gastrointestinální) potíže,
- máte závažnou poruchu krve.

Přípravek Colchicine AGEPHA Pharma může snižovat aktivitu v kostní dřeni (myelosuprese), což vede k nízkým hladinám krvinek, včetně bílých krvinek (leukopenie), bílých krvinek známých jako granulocyty (granulocytopenie), krevních destiček, složek, které napomáhají srážení krve (trombocytopenie), všech typů krevních buněk (pancytopenie) a onemocnění, při němž kostní dřeň není schopna vytvářet krevní buňky (aplastická anémie). Může to být život ohrožující nebo smrtelné.

Pokud se u Vás objeví jakékoli potíže postihující žaludek nebo střeva, přestaňte přípravek Colchicine AGEPHA Pharma užívat a okamžitě se obraťte na svého lékaře, neboť tyto potíže jsou často první známkou nežádoucích účinků způsobených přípravkem Colchicine AGEPHA Pharma. Mezi ně patří:

- nauzea (pocit na zvracení),
- zvracení,
- bolest žaludku a
- průjem (viz také bod 4 „Možné nežádoucí účinky“),
- bylo Vám diagnostikováno závažné srdeční selhání (třídy III nebo IV podle New York Heart Association) nebo Vám bylo řečeno, že máte výrazně sníženou srdeční funkci – lékař může rozhodnout, že pro Vás přípravek Colchicine AGEPHA Pharma není vhodný.

Přípravek Colchicine AGEPHA Pharma může způsobit nežádoucí účinky postihující nervy a svaly (neuromuskulární) a rozpad svalů, který často vede k poškození ledvin (rhabdomyolýze). Pokud se u pacientů objeví příznaky, jako je bolest svalů, citlivost a tmavá moč, mají se obrátit na svého lékaře.

Děti a dospívající

Přípravek Colchicine AGEPHA Pharma se nemá používat u dětí nebo dospívajících.

Další léčivé přípravky a přípravek Colchicine AGEPHA Pharma

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Následující léčivé přípravky mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků přípravku Colchicine AGEPHA Pharma tím, že zvýší množství přípravku Colchicine AGEPHA Pharma v krvi:

- amprenavir, fosamprenavir (proléčivo amprenaviru), (*používané k léčbě infekce virem HIV*)
- aprepitant (*používaný k léčbě pocitu na zvracení a zvracení*),

- diltiazem, verapamil (*používaný k léčbě vysokého krevního tlaku*)
- erythromycin (*používaný k léčbě bakteriálních infekcí*)
- flukonazol (*používaný k léčbě plísňových infekcí*)
- atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin (*používané k léčbě vysoké hladiny cholesterolu*)
- fibráty, gemfibrozil (*používané k léčbě vysokých hladin triacylglycerolů/cholesterolu*)
- digoxin (*používá se k léčbě nepravidelného srdečního tepu a poruch srdečního rytmu*)
- norethindron/ethinylestradiol (*používá se jako antikoncepční přípravek k zabránění otěhotnění*)

Přípravek Colchicine AGEPHA Pharma se nesmí užívat s následujícími silnými inhibitory CYP3A4 a P-gp:

- klarithromycin, telithromycin (*používané k léčbě bakteriálních infekcí*)
- itraconazol, ketokonazol (*používané k léčbě plísňových infekcí*)
- atazanavir, darunavir/ritonavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, tipranavir/ritonavir (*používané k léčbě infekce virem HIV*)
- cyklosporin (*používaný k prevenci odmítnutí orgánu / léčbě imunitních onemocnění*)
- nefazodon (*používaný k léčbě deprese*)
- ranolazin (*používaný k léčbě bolesti na hrudi / anginy pectoris*)

Přípravek Colchicine AGEPHA Pharma s jídlem a pitím

Při užívání přípravku Colchicine AGEPHA Pharma nemáte jíst grapefruity nebo pít grapefruitovou šťávu. Může to zvýšit pravděpodobnost výskytu závažných nežádoucích účinků.

Ženy v plodném věku a muži

Tento léčivý přípravek ovlivňuje způsob dělení buněk a v případě početí během léčby může mít účinek na nenarozené dítě. Ženy, které by mohly otěhotnět, proto musí během užívání přípravku Colchicine AGEPHA Pharma a po dobu nejméně jednoho měsíce po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Muži během léčby kolchicinem a po dobu nejméně tří měsíců po jejím ukončení nesmějí zplodit dítě.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

Tento léčivý přípravek působí na dělení buněk a je známo, že u lidí prochází placentou. Dostupné údaje neprokazují žádné riziko pro nenarozené dítě, byly však v souvislosti s kolchicinem hlášeny případy genetických abnormalit, včetně Downova syndromu, ačkoli toto riziko nebylo ve studiích potvrzeno. Přípravek Colchicine AGEPHA Pharma proto nemá být používán v těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu kolchicinem.

Kojení

Léčivá látka kolchicin obsažená v přípravku Colchicine AGEPHA Pharma přechází do mateřského mléka. Pokud kojíte, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete přípravek Colchicine AGEPHA Pharma užívat. Lékař rozhodne, zda máte přestat kojit.

Plodnost

Pokud plánujete mít děti, poraďte se o tom se svým lékařem před zahájením léčby přípravkem Colchicine AGEPHA Pharma.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Kolchicin nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Colchicine AGEPHA Pharma obsahuje laktózu

Přípravek Colchicine AGEPHA Pharma obsahuje laktózu. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete přípravek Colchicine AGEPHA Pharma užívat.

3. Jak se přípravek Colchicine AGEPHA Pharma užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(jistá), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka je 0,5 mg jednou denně. Přípravek Colchicine AGEPHA Pharma lze užívat s jídlem nebo bez něj.

Neměňte svou dávku ani nepřestávejte přípravek Colchicine AGEPHA Pharma užívat, aniž byste se nejprve poradil(a) se svým lékařem.

Přípravek Colchicine AGEPHA Pharma je ve formě tablet, které se užívají perorálně (ústí).

Jestliže jste užil(a) více přípravku Colchicine AGEPHA Pharma, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Colchicine AGEPHA Pharma, než jste měl(a), ihned kontaktujte svého lékaře nebo nejbližší nemocniční pohotovost. Vezměte si s sebou tuto příbalovou informaci a všechny zbývající tablety, abyste lékaři mohl(a) ukázat, co jste užil(a).

Při příliš vysoké dávce může přípravek Colchicine AGEPHA Pharma vyvolat závažné nežádoucí účinky, které mohou být život ohrožující. Mezi časné příznaky předávkování (které se objevují v průměru po třech hodinách, ale i později) může patřit pocit na zvracení, zvracení, bolest žaludku, krvavý průjem a nízký krevní tlak.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Colchicine AGEPHA Pharma

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku a je téměř čas užít další dávku, vynechanou dávku neužívejte vůbec a pokračujte v předepsaném dávkovacím režimu.

Vynechanou dávku užijte pouze v případě, že si na ni vzpomenete v okamžiku, kdy do užití další dávky zbývá ještě dostatek času.

Pokud si nejste jistý(jistá), vždy se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Colchicine AGEPHA Pharma

Pokud náhle přestanete tento léčivý přípravek užívat, mohou se příznaky, které jste měl(a) před zahájením léčby, znovu objevit. Pokud uvažujete o ukončení užívání kolchicinu, vždy se poraďte se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Stejně jako všechny léčivé přípravky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás objeví následující nežádoucí účinky, přestaňte přípravek Colchicine AGEPHA Pharma užívat a okamžitě kontaktujte lékaře nebo nejbližší nemocniční pohotovost.

Známky předávkování nebo závažné otravy

Silný nebo přetrvávající průjem, pocit na zvracení, zvracení nebo bolesti břicha mohou být časnými známkami předávkování kolchicinem, které může mít závažný nebo život ohrožující průběh.

Svalové problémy

Bolest, citlivost nebo slabost svalů, zejména pokud se rovněž necítíte dobře, máte horečku nebo zaznamenáte tmavou nebo načervenalou hnědou moč. Může se jednat o známky rhabdomyolýzy (závažného rozpadu svalů, který může vést k poškození ledvin).

Bolest, citlivost nebo slabost svalů – vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

Rhabdomyolýza – není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

Poruchy krve

Příznaky, jako jsou neobvyklé modřiny nebo krvácení, časté infekce s horečkou, bolest v krku nebo

vředy v ústech, neobvyklá únava, bledá kůže nebo dušnost. Může se jednat o známky závažných krevních problémů, jako jsou nízké hladiny krevních buněk (včetně leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, pancytopenie nebo jiných poruch kostní dřeně).
Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

Další nežádoucí účinky:

Jestliže zaznamenáte kterýkoli z těchto nežádoucích účinků, informujte o tom svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru:

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 osobu z 10):

- průjem
- pocit na zvracení (nauzea)

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- zvracení
- bolest břicha nebo nepříjemný pocit v břiše

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- plicní infekce (zápal plic)
- zvýšené hladiny jaterních enzymů (aminotransferáz)
- krvácení do lebky (intrakraniální krvácení)

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000):

- bolest svalů (myalgie)

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):

- svalové onemocnění (myopatie)
- závažné poškození svalů (rhabdomyolýza)
- nízké hladiny krvinek (včetně neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie)
- útlum kostní dřeně (snížená tvorba krevních buněk)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Colchicine AGEPHA Pharma uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
- Uchovávejte v původním obalu, aby přípravek byl chráněn před světlem.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Colchicine AGEPHA Pharma obsahuje

- Léčivou látkou je kolchicin. Jedna tableta obsahuje 0,5 mg kolchicinu.
- Dalšími pomocnými látkami jsou želatina, monohydrát laktózy, magnesium-stearát, bramborový škrob a mastek.

Jak přípravek Colchicine AGEPHA Pharma vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety přípravku Colchicine AGEPHA Pharma jsou bílé až nažloutlé kulaté bikonvexní tablety s vyraženým označením „L1“ na jedné straně a hladké na druhé straně (o průměru přibližně 6,0 mm a tloušťce přibližně 3,1 mm) balené v Al/PVC blistrech (30 tablet).

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.