

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 0,5 mg kolkisiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 88,87 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai kellertävä, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”L1” ja toinen puoli on sileä (halkaisija noin 6,0 mm, paksuus noin 3,1 mm).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Colchicine AGEPHA Pharma on tarkoitettu aterotromboottisten tapahtumien sekundaaripreventioon aikuisille, joiden sepelvaltimotauti on ollut vakaa vähintään kuuden kuukauden ajan.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suosittelun annos on 0,5 mg kolkisiinia kerran vuorokaudessa. Päivittäinen enimmäisannos on 0,5 mg. Suositeltua enimmäisannosta ei saa ylittää. Yliannostuksen ensimmäisiä kliinisiä merkkejä ovat ruoansulatuskanavan häiriöt, kuten ripuli, pahoinvointi ja oksentelu (ks. kohta 4.4).

Jos kolkisiiniannos jää väliin, unohtunut annos on otettava mahdollisimman pian, ja potilaan on sen jälkeen palattava tavalliseen annostusaikatauluun. Jos annos jää ottamatta, potilaan ei pidä kaksinkertaistaa seuraavaa annosta.

Hoidon kesto

Kolkisiinia voi käyttää turvallisesti 28 kuukauden ajan.

Iäkkäät potilaat

Annosta ei ole tarpeen muuttaa. Kliinisiin tutkimuksiin osallistui iäkkäitä potilaita (≥ 65 -vuotiaita), mutta hyvin iäkkäät potilaat (≥ 75 -vuotiaat) olivat aliedustettuina. Saatavilla oleva näyttö ei viittaa ikään liittyvään kliinisesti merkittävään eroon turvallisuudessa tai tehossa. Koska munuaisten vajaatoiminta, samanaikaiset sairaudet ja samanaikaiset muut lääkkeet ovat yleisempiä iäkkäillä potilailla, kolkisiinia on käytettävä harkiten tässä potilasryhmässä.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joiden munuaisten toiminta on lievästi heikentynyt (eGFR 60–89 ml/min) tai normaali (eGFR ≥ 90 ml/min).

Potilaita, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt lievästi tai kohtalaisesti ja joiden eGFR on ≥ 50 ml/min, on seurattava tarkasti kolkisiinin haittavaikutusten varalta. Kolkisiini on kuitenkin vasta-aiheinen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 50 ml/min) (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava tiiviisti kolkisiin haittavaikutusten varalta. Kolkisiin on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus C).

Pediatriset potilaat

Kolkisiinia ei ole asianmukaista käyttää pediatrialle potilaille, kun käyttöaiheena on aterotromboottisten tapahtumien sekundaaripreventio aikuispotilailla, joiden sepelvaltimotauti on ollut vakaa vähintään kuuden kuukauden ajan.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletti niellään vesilasillisen kera.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Samanaikainen anto vahvojen CYP3A4:n estäjien tai P-glykoproteiinin estäjien kanssa.
- Potilaat, joilla on ennestään veren dyskrasia.
- Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat (eGFR < 50 ml/min).
- Potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tärkeä varoitus

Kolkisiinilla on kapea terapeutinen indeksi, minkä vuoksi siihen liittyy merkittäviä vaikean yliannostuksen riskejä. Suositeltua enimmäisannosta ei saa ylittää. Yliannostuksen ensimmäisiä klinisiä merkkejä ovat ruoansulatuskanavan häiriöt, kuten ripuli, pahoinvointi ja oksentelu. Annoksen suuruudesta riippuen seurauksena voi olla monielin häiriö, joka vaikuttaa eri elinjärjestelmiin, kuten hengityselimiin, sydämeen ja verisuonistoon, hematologiaan ja hermostoon. Potilaille on kerrottava näistä mahdollisen yliannostuksen merkeistä, joita voi esiintyä myös silloin, jos yhteisvaikutuksia ei oteta huomioon. Tällöin on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista. Ks. tämän valmisteyhteenvedon kohdat 4.4, 4.5, 4.8 ja 4.9.

Lääkevalmiste on pidettävä muiden ulottumattomissa ennen käyttöä ja käytön jälkeen.

Sydän ja verisuonisto

Kliinistä tehoa ja turvallisuutta koskevat tiedot eivät tue kolkisiin käyttöä potilailla, joilla on New York Heart Association (NYHA) -luokan III tai IV sydämen vajaatoiminta ja vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) alle 35 %. Siksi on syytä noudattaa varovaisuutta, kun kolkisiin hoitoa harkitaan tässä potilasryhmässä. Terveystieteiden ammattilaisten on arvioitava mahdolliset hyödyt ja riskit huolellisesti tapauskohtaisesti. Lisätietoja muista LoDoCo2-tutkimuksen ulkopuolelle jätetyistä potilasryhmistä on kohdassa 5.1.

Veren dyskrasiat

Kolkisiin voi aiheuttaa luuydinlamaa, leukopeniaa, granulosityopeniaa, trombositopeniaa, pansytopeniaa ja aplastista anemiaa, jotka voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Ruoansulatuskanavan oireet ovat usein ensimmäinen merkki kolkisiin toksisuudesta, joten uusien oireiden perusteella on syytä arvioida toksisuus. Kolkisiinin metaboliaa heikentävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö tai maksan tai munuaisten vajaatoiminta lisää veren dyskrasioiden kehittymisen riskiä.

Kolkisiinin käyttö potilailla, joilla on ennestään veren dyskrasioita, munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 50 ml/min) tai vaikea maksan toimintahäiriö, ja vahvojen CYP3A4:n estäjien tai P-glykoproteiinin estäjien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Keskivahvojen CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä kolkisiinin kanssa on vältettävä potilailla, joilla on kolkisiinin suurentuneen

systemisen altistuksen riskitekijöitä (ks. kohta 4.5). Potilaita, joilla on jonkinasteinen munuaisten tai maksan vajaatoiminta, on seurattava kolkisiinitoksisuuden varalta.

Neuromuskulaarinen toksisuus

Kolkisiini voi aiheuttaa neuromuskulaarista toksisuutta ja rabdomyolyyysiä. Kolkisiinin metaboliaa heikentävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö tai maksan tai munuaisten vajaatoiminta lisää neuromuskulaarisen toksisuuden kehittymisen riskiä.

Jos potilaalla ilmenee neuromuskulaarisen toksisuuden merkkejä, kolkisiinin käyttö on lopetettava. Muut syyt on tutkittava ja hoidettava asianmukaisesti. Kolkisiinin ja HMG CoA-reduktaasin estäjien, kuten atorvastatiinin, rosuvastatiinin, simvastatiinin ja muiden lipiditasoja alentavien lääkkeiden, gemfibrotsiilin, fibraattien ja digoksiinin, samanaikainen käyttö voi voimistaa myopatian kehittymistä (ks. kohta 4.5).

Potilaita, joilla on jonkinasteinen munuaisten vajaatoiminta, on seurattava tarkasti kolkisiinin haittavaikutusten varalta. Kolkisiinin tiedetään erittyvän munuaisten kautta, ja keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta on yhdistetty kolkisiinitoksisuuteen. Kolkisiinin ja sen metaboliittien puhdistuma virtsasta voi olla vähäisempää potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.

Potilaita, joilla on jonkinasteinen maksan vajaatoiminta, on seurattava tarkasti kolkisiinin haittavaikutusten varalta. Kolkisiini metaboloituu pääasiassa maksan kautta, ja vaikeaan maksan vajaatoimintaan on liittynyt kolkisiinitoksisuutta. Maksan puhdistuma voi pienentyä huomattavasti, ja kroonista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla puoliintumisaika plasmassa saattaa pidentyä.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Kolkisiinin vaikutusmekanismin vuoksi (ks. kohta 5.3) naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää kolkisiinihoidon aikana ja enintään kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miespotilaat eivät saa siittää lasta kolkisiinihoidon aikana eivätkä kolmen kuukauden aikana viimeisen hoitoannoksen jälkeen.

Suun kautta otettavaa ehkäisyä käyttäville naisille on määrättävä kolkisiinia harkiten, ja heitä on seurattava haittavaikutusten varalta.

Ei-kliinisten lisääntymistoksisuuslöydösten ja kolkisiinin vaikutusmekanismin perusteella hoidon aikana suositellaan käytettävän asianmukaista raskauden ehkäisyä (ks. kohta 4.6).

Apuaine (laktoosi)

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä ottaa tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vakavat lääkkeiden yhteisvaikutukset

Kun kolkisiinia käytetään samanaikaisesti vahvojen P-gp:n estäjien ja/tai vahvojen CYP3A4:n estäjien kanssa, altistuminen kolkisiinille lisääntyy, mikä voi johtaa kolkisiinin aiheuttamaan toksisuuteen ja kuolemantapauksiin. Näiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3 ja kohta 4.5, taulukko 1).

Kolkisiinia ei ole tutkittu lääkkeiden välisten yhteisvaikutusten osalta, mutta julkisesti saatavilla olevat tiedot kolkisiinin mahdollisista yhteisvaikutuksista on esitetty tässä.

Kolkisiini on effluksipumppu P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Testatuista sytokromi P450 -entsyymeistä pääasiassa CYP3A4 osallistui kolkisiinin metaboliaan. Jos kolkisiinia annetaan sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka estävät P-gp:tä ja joista suurin osa estää myös CYP3A4:ää, kolkisiinin pitoisuudet todennäköisesti suurenevät.

Lääkäreiden on varmistettava, että kolkisiinihoito soveltuu potilaille ja että he pysyvät valppaina sellaisten toksisuuksien löydöksiin ja oireiden varalta, jotka liittyvät lisääntyneeseen kolkisiinialtistukseen lääkkeiden yhteisvaikutuksen seurauksena. Kolkisiinitoksisuuden löydökset ja oireet on arvioitava viipymättä, ja jos toksisuutta epäillään, on harkittava kolkisiinin käytön keskeyttämistä tai lopettamista.

Taulukossa 1 esitetty lääkevalmisteluettelo perustuu joko lääkkeiden yhteisvaikutusta koskeviin tapausraportteihin tai tutkimuksiin tai mahdollisiin yhteisvaikutuksiin, jotka johtuvat yhteisvaikutuksen odotetusta suuruusluokasta ja vakavuudesta (eli ne, jotka on määritetty vasta-aiheisiksi).

Taulukko 1 Vahvistetut tai mahdolliset lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset

Samanaikaisesti käytetty lääkeryhmä tai elintarvike	Havaittu ja odotettu tulos	Kliininen huomautus
Vahvat CYP3A4:n estäjät: Atatsanaviiri, klaritromysiini, darunaviiri/ritonaviiri, indinaviiri, itakonatsoli, ketokonatsoli, lopinaviiri/ritonaviiri, nefatsodoni, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, telitromysiini, tipranaviiri/ritonaviiri	Plasman kolkisiinipitoisuuden on havaittu suurentuneen merkittävästi. Kuolemaan johtavasta kolkisiinitoksisuudesta on ilmoitettu klaritromysiinin, vahvan CYP3A4:n estäjän, käytön yhteydessä. Samoin on odotettavissa, että kolkisiinipitoisuudet plasmassa suurenevat merkittävästi muiden vahvojen CYP3A4:n estäjien yhteisvaikutuksesta.	Kolkisiinin ja vahvojen CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Keskivahvat CYP3A4:n estäjät: Amprenaviiri, aprepitantti, diltiatseemi, erytromysiini, flukonatsoli, fosamprenaviiri (amprenaviirin aihiolääke), greippimehu, verapamiili	Kolkisiinin plasmapitoisuuden on havaittu suurentuneen merkittävästi. Diltiatseemin ja verapamiilin yhteisvaikutusten yhteydessä on ilmoitettu neuromuskulaarisesta toksisuudesta.	Punnitse mahdolliset hyödyt ja riskit ja seuraa potilaita huolellisesti toksisuuden löydösten tai oireiden varalta. Vältä kolkisiinin ja keskivahvojen CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta.
Vahvat P-gp:n estäjät: siklosporiini, ranolatsiini	Plasman kolkisiinipitoisuuden on havaittu suurentuneen merkittävästi. Kuolemaan johtanutta kolkisiinitoksisuutta on ilmoitettu siklosporiinin (P-gp:n estäjä) käytön yhteydessä. Myös kolkisiinin plasmapitoisuuden odotetaan suurenevan merkittävästi muiden P-gp:n estäjien käytön myötä.	Kolkisiinin ja vahvojen P-gp:n estäjien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
HMG-CoA-reduktaasin estäjät: Atorvastatiini, rosuvastatiini, simvastatiini	Farmakokinetiikka ja/tai farmakodynaaminen yhteisvaikutus: yhden lääkkeen lisääminen vakaaseen	Seuraa potilaita huolellisesti lihaskivun, arkuuden tai heikkouden löydösten tai oireiden varalta erityisesti

Muut lipidipitoisuutta pienentävät lääkevalmisteet: Fibraatit, gemfibrotsiili	pitkäaikaiseen hoitoon on johtanut myopatiaa ja rabdomyolyysiin (mukaan lukien kuolemantapaukseen)	alkuhoidon aikana. Kreatiiniinifosfokinaasin (CPK) seuranta ei välttämättä estä vaikean myopatian ilmenemistä.
Digitalisglykosidit: Digoksiini	P-gp:n substraatti; rabdomyolyysiä on ilmoitettu.	

Lääkkeen ottaminen ruoan ja juoman kanssa

Potilaita kehoitetaan välttämään greipin tai greippimehun käyttöä kolkisiinin kanssa, sillä se lisää kolkisiinialtistusta.

Ehkäisytabletit

Kolkisiinilla voi olla yhteisvaikutuksia noretindronia/etinyyliestradiolia sisältävien ehkäisytablettien kanssa, ja se voi aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten ripulia, pahoinvointia, ylävatsakipua, kylmää hiekkä jne. Suun kautta otettavaa ehkäisyä käyttäville naisille on määrättävä kolkisiinia harkiten, ja heitä on seurattava haittavaikutusten varalta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Kolkisiinin vaikutusmekanismi häiritsee mikrotubulusten polymerisaatiota ja solujen jakautumista, ja sen perusteella kolkisiinini voi vaikuttaa haitallisesti gametogeneesiin (ks. kohta 5.3).

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä kolkisiinihoidon aikana ja vähintään yhden kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Miespotilaat eivät saa siittää lasta kolkisiinihoidon aikana eivätkä vähintään kolmeen kuukauteen hoidon lopettamisen jälkeen.

Raskaus

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu, että kolkisiinini on alkiotoksinen ja teratogeeninen sen farmakologisen vaikutuksen mukaisesti, mukaan lukien vaikutukset kromosomien erkanemiseen ja solunjakautumiseen (ks. kohta 5.3).

Kirjallisuudesta saadut tiedot, jotka ovat peräisin pääasiassa kolkisiinin pitkäaikaisesta käytöstä perinnölliseen välimerenkuumeeseen ja muihin tulehdussairauksiin, eivät ole osoittaneet, että merkittävien synnynnäisten epämuodostumien, keskenmenon tai raskauden haitallisten lopputulosten riski olisi suurentunut, kun kolkisiinia käytetään hoitoannoksina. Tietoa raskaana olevista naisista, joilla on iskeeminen sydän- ja verisuonitauti, on kuitenkin vähän.

Varmuuden vuoksi kolkisiinia ei tule käyttää raskauden aikana, ellei hoito ole välttämätöntä naisen kliinisen tilan vuoksi.

Imetys

Kolkisiinini erittyy ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävä vauva voi saada sitä jopa noin 10 % äidin painoon suhteutetusta annoksesta.

Saatavissa olevissa julkaistuissa tiedoissa ei ole ilmoitettu haittavaikutuksista kolkisiinille altistuneilla imetettävillä vauvoilla. Kolkisiinin farmakologisen vaikutuksen vuoksi imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö kolkisiinihoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu, että kolkisiinini voi heikentää sekä miesten että naisten hedelmällisyyttä, mukaan lukien vaikutukset spermatogeneesiin ja oogeneesiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kolkisiinilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kolkisiinin yleisimpiä haittavaikutuksia ovat ruoansulatuskanavan häiriöt. Nämä ovat usein ensimmäisiä merkkejä toksisuudesta ja voivat viitata siihen, että hoito on keskeytettävä. Näitä haittavaikutuksia ovat ripuli, pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu tai vatsakrampit.

Kolkisiinin aiemman käytön on ilmoitettu aiheuttavan neuromuskulaarista toksisuutta, joka voi ilmetä lihaskipuna tai heikkoutena (ks. kohta 4.4). Kolkisiiniin liittyviä vakavia toksisia merkkejä ovat luuydinlama, disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio sekä munuaisten, maksan, verenkierron ja keskushermoston toimintahäiriöt.

Haittavaikutustaulukko

Kun kolkisiinia on käytetty pitkäaikaisessa hoidossa muissa käyttöaiheissa, on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia, jotka on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan.

Yleisyys on tuntematon, ellei sitä ole lueteltu jossakin seuraavista luokista:

Hyvin yleinen: ($\geq 1/10$)

Yleinen: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen: ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

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

Hyvin harvinainen: ($< 1/10\,000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

Taulukko 2: Luettelo haittavaikutuksista

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Melko harvinainen	Keuhkokuume
Veri ja imukudos	Tuntematon	Neutropenia
	Tuntematon	Leukopenia
	Tuntematon	Trombosytopenia
	Tuntematon	Pansytopenia/luuydinlama
Verisuonisto	Melko harvinainen	Kallonsisäinen verenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli
	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Oksentelu
	Yleinen	Vatsakipu / epämukava tunne vatsassa
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Transaminaasiarvojen suureneminen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinainen	Lihaskipu
	Tuntematon	Myopatia
	Tuntematon	Rabdomyolyyysi

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Akuutti yliannostus yli 0,5 mg/kg (35 mg keskimäärin 70 kg painavalle aikuiselle) johtaa yleensä kuolemaan. Kuolemantapauksia on ilmoitettu jo 7 mg:n annoksella.

Yliannostuksen oireet

Kolkisiinimyrkytys ilmenee kolmena peräkkäisenä ja yleensä limittäisenä vaiheena. Akuutin kolkisiinintoksisuuden ensimmäinen vaihe ilmenee yleensä 24 tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta. Siihen kuuluvat ruoansulatuskanavan oireet, kuten vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli sekä merkittävä nesteen menetys, joka johtaa nesteen tilavuuden pienenemiseen. Myös perifeeristä leukosytoosia voi ilmetä. Toinen vaihe alkaa 24–72 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta, ja sille on ominaista monielin häiriö. Kuolema johtuu yleensä hengityslamasta ja sydän- ja verenkiertoelimistön romahduksesta. Toipumiseen voi liittyä leukosytoosin uusiutuminen noin viikko alkuperäisestä altistuksesta.

Hoito

Mitään erityistä vasta-ainetta ei tunneta. Toksiinien poistamista vatsahuuhtelulla, jota seuraa aktiivihäiriö, tulisi yrittää 1–2 tunnin kuluessa kolkisiinin ottamisesta. Kolkisiinia ei saa poistettua tehokkaasti hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kihtilääkkeet, virtsahappometaboliaan vaikuttamattomat valmisteet, ATC-koodi: M04AC01

Vaikutusmekanismi

Kolkisiinin vaikutusmekanismia merkittävien kardiovaskulaaristen tapahtumien ehkäisyssä ei tunneta. Kolkisiinin katsotaan torjuvan tulehdusvastetta mahdollisesti estämällä granulosyyttien siirtymisen tulehtuneelle alueelle ja toimimalla vuorovaikutuksessa mikrotubulusten kanssa, mitkä voivat yhdessä auttaa ehkäisemään sydän- ja verisuonitapahtumia.

Kolkisiini on tulehduslääke, joka estää mikrotubulusten polymerisaatiota ja muuntaa ateroskleroosiin liittyviä tulehdusreittejä, mukaan lukien neutrofiilien aktivoituminen ja NLRP3-inflammasomit. Näiden mekanismien kautta kolkisiini vähentää verisuonten tulehdusta, mikä myötävaikuttaa sydän- ja verisuonitautien jännösriskin optimaalisesta vakiohoidosta huolimatta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kolkisiinin farmakodynamiikkaa iskeemisten sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäisyssä ei täysin tunneta. Kolkisiinin on kuitenkin osoitettu saavan aikaan sydämeen kohdistuvia suojaavia, tulehdusta parantavia ja ateroskleroosia korjaavia vaikutuksia useissa eläinmalleissa *in vivo*, ja se voi stabiloida ateroskleroottisia plakkeja vähentämällä tulehdusellista aktiivisuutta ja plakkitaakkaa. Potilailla on havaittu suotuisia plakkia muuttavia vaikutuksia, jotka johtuvat 0,5 mg:n päivittäisestä kolkisiinihoidosta, riippumatta huomattavasta matalatiheyksisen lipoproteiinin vähenemisestä tai suuriannoksen statiinihoidon voimistamisesta akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen. Vakiintunutta farmakodynaamista vaikutusta (esim. vaikutusta virtsahapon metaboliaan) ei esiinny tämän valmisteen suositellulla annoksella.

Kliininen teho ja turvallisuus

LoDoCo2 (ACTRN12614000093684) oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu monikeskustutkimus potilailla, joilla oli krooninen vakaa sepelvaltimotauti (CAD). Tutkimukseen otettiin yhteensä 5 522 potilasta. Kolkisiiniryhmään otettiin 2 762 potilasta ja lumelääkeryhmään 2 760 potilasta, joiden seuranta-ajan mediaani oli 28,6 kuukautta.

Potilaat aloittivat satunnaistetun vaiheen vasta, kun pienimpiä annoksilla kolkisiinilla annettu 30 päivän avoin sisäänajojakso oli päättynyt. Potilaat, joilla oli kolkisiini-intoleranssi, jätettiin satunnaistamisen ulkopuolelle. Potilaiden oli siedettävä kolkisiinia ennen tutkimuksen aloittamista pidetyn, satunnaistamista edeltävän sisäänajojakson aikana.

Tutkimukseen soveltuvia potilaita olivat aikuiset, joilla oli dokumentoitu sepelvaltimotauti, joka oli osoitettu invasiivisella sepelvaltimoiden angiografialla, tietokonetomografialla tai vähintään 400 Agatston-yksikön kalsiumpisteytyksellä, ja joiden sairaus oli ollut kliinisesti vakaa vähintään kuuden kuukauden ajan. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, vaikea sydämen vajaatoiminta, vaikea läppävikä tai tunnettu kolkisiini-intoleranssi.

Lähtötilanteen ominaisuudet olivat yleisesti ottaen tasapainossa hoitoryhmien välillä. Tutkimuspopulaation keski-ikä oli noin 66 vuotta, ja suurin osa potilaista oli miehiä. Useimmilla osallistujilla oli todettu kardiovaskulaarisia riskitekijöitä ja he saivat sekundaaripreventiona vakiohoitoa, kuten plasman lipiditasoa alentavia lääkkeitä ja verihutiä estävää hoitoa.

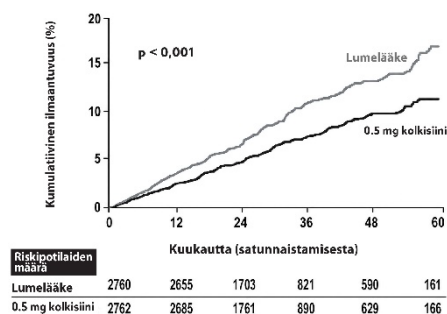
Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli aika ensimmäiseen yhdistettyyn päätetapahtumaan, joka oli joko sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, spontaani sydäninfarkti, iskeeminen aivohalvaus tai iskemian aiheuttama sepelvaltimoiden revaskularisaatio.

Kolkisiinihoito vähensi merkittävästi ensisijaisen yhdistetyn kardiovaskulaarisen päätetapahtuman riskiä lumelääkkeeseen verrattuna (riskisuhde 0,69, 95 prosentin luottamusväli [CI] 0,57–0,83, $p < 0,001$), mikä vastaa noin 31 prosentin suhteellista riskin pienenemistä.

Tehoa koskevien tulosten tulkinnassa on useita rajoituksia. LoDoCo2-tutkimuksessa potilaat aloittivat satunnaistetun vaiheen vasta, kun 30 päivän avoin kolkisiini-sisäänajojakso oli päättynyt. Jos potilaalla esiintyi tänä aikana varhaisvaiheen intoleranssia, hänet suljettiin pois tutkimuksesta. Tutkimusryhmästä suljettiin pois potilaat, joilla oli keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, vaikea sydämen vajaatoiminta tai muita suuririskisiä sairauksia, mikä saattaa rajoittaa tulosten sovellettavuutta näihin potilasryhmiin. Tapahtuman analysoinnissa keskityttiin ennalta määritettyihin sydän- ja verisuonituloksiin, ja muita kuin sydän- ja verisuoniturvallisuutta koskevia tietoja kerättiin niukasti.

Ateroskleroottista sydän- ja verisuonitautia koskevista satunnaistetuista lisätutkimuksista ja meta-analyysitiedoista on saatavilla lisänäyttöä. Sydän- ja verisuonitutkimusten tulokset ovat kuitenkin heterogeenisiä, etenkin verrattaessa vakaan sepelvaltimotaudin ja akuuttien sydäninfarktien ryhmiä. CLEAR SYNERGY/OASIS-9 tutkimuksessa, joka oli laaja satunnaistettu tutkimus potilailla, joita hoidettiin pian akuutin sydäninfarktin jälkeen, kolkisiini ei vähentänyt merkittävästi ensisijaisia kardiovaskulaarista yhdistelmäpätetapahtumaa. Tämän tutkimuksen tulkinta eroaa vakaan sepelvaltimotaudin tutkimuksista. Tämä johtuu potilasryhmien eroista, hoidon aloittamisen ajoituksesta akuutin sydäninfarktin jälkeen, saadusta akuutista interventiohoidosta taustalla, hoitoon sitoutumista koskevista näkökohdista ja tutkimuksen suorittamisesta covid-19-pandemian aikana.

Siksi kolkisiinin kliininen hyöty on osoitettu ensisijaisesti potilailla, joilla on vakaa sepelvaltimotauti.



Kuva 1: Primaarisen päätetapahtuman kumulatiivinen ilmaantuvuus LoDoCo2-tutkimuksessa

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokineettisiä tutkimuksia tehtiin terveillä 18–45-vuotiailla miespotilailla, joiden painoindeksi oli 18,50–30,00 kg/m² (N = 55 per tutkimus) sekä paasto- että ruokailuolosuhteissa.

Imeytyminen

Suun kautta otettu kolkisiini kulkee enterohepaattisen kierron läpi. Terveillä aikuisilla kolkisiini imeytyy suun kautta annettuna keskimäärin C_{max} -tasolla 2,1 ng/ml noin tunnin kuluttua paasto-olosuhteissa annetun kerta-annoksen jälkeen.

Kolkisiinin keskimääräisen absoluuttisen biologisen hyötyosuuden on ilmoitettu olevan noin 45 %.

Ruokailun vaikutus

Kun hyötyosuustutkimuksessa annettiin kolkisiinia runsasrasvaisen ja kaloripitoisen aterian yhteydessä tai sen jälkeen, tulokset osoittivat, ettei ruokailulla ole merkittävää vaikutusta. Kolkisiinia voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman sitä.

Ruoan kanssa otettuna kolkisiinin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa oli 1,8 ng/ml noin 1,75 tunnin kuluttua.

Jakautuminen

Terveillä vapaaehtoisilla näennäinen jakautumistilavuus on keskimäärin noin 1 300 l.

Kolkisiini sitoutuu seerumin proteiiniin 39 ± 5 -prosenttisesti, pääasiassa albumiiniin, pitoisuudesta riippumatta. Imeytymisen jälkeen kolkisiini poistuu plasmasta nopeasti ja jakautuu eri kudoksiin. Kolkisiinia esiintyy suurina pitoisuuksina leukosyyteissä, munuaisissa, maksassa ja pernassa. Kolkisiini läpäisee istukan. Kolkisiini jakautuu myös äidinmaitoon. Kolkisiini voi myös läpäistä veri-aivoesteen ja kerääntyä aivoihin, jotka sisältävät suuren määrän tubuliinia.

Biotransformaatio

Kolkisiini demetyloituu kahdeksi primaariseksi metaboliitiksi, 2-O-demetyylikolkisiiniksi ja 3-O-demetyylikolkisiiniksi (2- ja 3-DMC:ksi), ja yhdeksi vähäisessä määrin esiintyväksi metaboliitiksi, 10-O-demetyylikolkisiiniksi (joka tunnetaan myös kolkisiinina). In vitro -tutkimukset, joissa käytettiin ihmisen maksan mikrosomeja, ovat osoittaneet, että CYP3A4 osallistuu kolkisiinin metaboliaan 2- ja 3-DMC:ksi. Näiden metaboliittien pitoisuudet plasmassa ovat alle 5 % kanta-aineesta.

Eliminaatio

Terveillä vapaaehtoisilla (n = 12) suun kautta annetusta 1 mg:n kolkisiinista 40–65 % erittyi virtsaan muuttumattomana. Myös enterohepaattisen kierron ja sapen kautta erittymisen oletetaan vaikuttavan kolkisiinin eliminaatioon. Kun terveille vapaaehtoisille on annettu 0,5 mg:n kerta-annos suun kautta kerran vuorokaudessa, keskimääräinen efektiivinen puoliintumisaika on 19 tuntia. Kolkisiini on P-gp:n substraatti.

Hemodialyysi ei poista kolkisiinia.

Munuaisten vajaatoiminta

Kolkisiinilla ei ole tehty erityistä farmakokineettistä tutkimusta potilailla, joilla on eriasteinen munuaisten vajaatoiminta. Julkaistussa raportissa kuvataan kolkisiinin jakautumista elimistössä (1 mg) nuorilla aikuisilla miehillä ja naisilla, joilla oli perinnöllinen välimerenkuume (FMF) ja joilla oli normaali munuaisten toiminta tai dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaistauti. Loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla potilailla kolkisiinin puhdistuma oli 75 % pienempi (0,17 vs. 0,73 l/h/kg) ja plasman eliminaation puoliintumisaika pidentynyt (18,8 h vs. 4,4 h) verrattuna potilaisiin, joilla oli perinnöllinen välimerenkuume ja normaali munuaisten toiminta. Toisessa tutkimuksessa kahdeksan tervettä potilasta, joilla oli normaali munuaisten toiminta, kahdeksan potilasta, joilla oli lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, sekä kahdeksan potilasta, joilla oli loppuvaiheen munuaistauti, sai 0,6 mg:n kerta-annoksen kolkisiinia ennen hemodialyysiä ja sen jälkeen. Tulokset osoittivat, että kolkisiinialtistus oli samanlainen potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, joilla oli lievä vajaatoiminta tai joilla oli loppuvaiheen munuaistauti ennen hemodialyysiä ja sen aikana (24,7–31,7 ng·h/ml), mutta se oli jopa kaksi kertaa suurempi potilailla, joilla oli keskivaikea (48,9 ng·h/ml) tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (48,0 ng·h/ml). Dialyssaattiin päätyi hyvin pieni määrä kolkisiiniannoksesta (keskiarvo 5,2 %).

Maksan vajaatoiminta

Erityisiä kolkisiinia koskevia farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on eriasteinen maksan vajaatoiminta. Julkaistut raportit laskimoon annetun kolkisiinin farmakokinetiikasta vaikeaa kroonista maksasairautta sairastavilla potilailla sekä potilailla, joilla on alkoholisappikiirroosi tai primaarinen sappikiirroosi ja normaali munuaisten toiminta, viittaavat laajaan potilaiden väliseen vaihteluun. Joillakin potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea kirroosi, kolkisiinin puhdistuma on merkitsevästi pienempi ja plasman puoliintumisaika pidempi terveisiin potilaisiin verrattuna. Potilailla, joilla oli primaarinen sappikiirroosi, ei havaittu johdonmukaisia suuntauksia. Farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus C).

Pediatriset potilaat

Lapsista ei ole saatavana farmakokineettisiä tietoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleinen toksikologia

Kolkisiinista ei ole tehty yleisiä toksikologisia tutkimuksia. Muita farmakologisia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita ei kuitenkaan ole havaittu kuin ne, jotka johtuvat kolkisiinin tunnetuista farmakodynaamisista ominaisuuksista. Kolkisiinin yliannostus voi olla tappava. Toistetun annon toksisuutta koskevissa tutkimuksissa havaittiin annosriippuvaisia haittavaikutuksia pääasiassa nopeasti lisääntyvissä kudoksissa, kuten ruoansulatuskanavassa, luuytimessä, imukudoksessa ja lisääntymiselimissä. Niissä ilmoitettiin lajikohtaisesta herkkyydestä.

Karsinogeenisuus

Kaksi vuotta kestäneiden hiirillä ja rotilla tehtyjen tutkimusten tulosten perusteella kolkisiinilla ei osoitettu olevan karsinogeenista potentiaalia suun kautta otettuina annoksina, jotka olivat enintään 3 mg/kg/vrk hiirillä ja 2 mg/kg/vrk rotilla. Tämä vastaa noin 29- ja 38-kertaista altistusta verrattuna ihmiselle suositeltuun annokseen 0,5 mg/m².

Genotoksisuus

Kolkisiini ei ollut mutageeninen bakteereilla tehdyssä käänteismutaatiotestissä. Kromosomipoikkeavuustestissä kolkisiinihoito johti viljellyissä ihmisen valkosoluissa mikrotumien muodostumiseen. Koska julkaistut tutkimukset osoittivat, että kolkisiini aiheuttaa aneuploidiaa mitoottisen nondisjunktion prosessin kautta ilman rakenteellisia DNA:n muutoksia, kolkisiinia ei pidetä klastogeenisenä, vaikka mikrotumia muodostuu.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Julkaistut ei-kliiniset tutkimukset osoittivat, että kolkisiinin aiheuttama mikrotubulusten muodostumisen häiriö vaikuttaa meioosiin ja mitoosein. Hedelmällisyystutkimuksissa raportoitiin myös kolkisiinialtistuksessa epänormaalista siittiöiden morfologiasta ja siittiöiden määrän vähenemisestä miehillä sekä häiriöistä siittiöiden penetraatiossa, toisessa meioottisessa jakautumisessa ja normaalissa jakautumisessa naisilla. Lisäksi julkaistut eläimillä tehdyt tutkimukset osoittavat, että kolkisiini aiheuttaa alkio-/sikiötoksisuutta ja aiheuttaa muutoksia syntymän jälkeisessä kehityksessä altistuksilla, jotka ovat kliinisen terapeuttisen alueen sisällä tai sen yläpuolella.

Kolkisiini häiritsee mikrotubuliinin muodostumista ja mitoottisen sukkularihmaston toimintaa, mikä johtaa solun jakautumisen estymiseen. Eläinkokeissa kolkisiini oli sikiötoksinen ja teratogeeninen, ja se aiheutti aneuploidiaa, kromosomipoikkeavuuksia ja heikensi alkion kehitystä. Hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia havaittiin sekä uros- että naaraseläimillä, mukaan lukien spermatogeneesin, oosyyttien kypsymisen ja implantaation heikkeneminen. Nämä vaikutukset olivat annosriippuvaisia ja liittyivät altistumisen ajoitukseen. Kolkisiinihoidon aikana ihmisillä on ilmoitettu korjaantuvaa oligospermiaa ja atsoospermiaa. Syy-yhteyttä ei ole varmasti vahvistettu.

Vaikka nämä löydökset herättävät teoreettista huolta lisääntymistoksisuudesta ihmisillä, laaja kliininen kokemus kolkisiinista hoitoannoksilla ei ole johdonmukaisesti osoittanut synnynnäisten epämuodostumien tai pysyvän hedelmättömyyden riskin suurenemista. Vaikutusmekanismin ja ei-kliinisten löydösten vuoksi suositellaan kuitenkin varotoimenpiteitä *(ks. kohta 4.6)*.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Liivate
Perunatärkkelys
Talkki
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus (alumiini/PVC) (30 tablettia)

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AGEPHA Pharma s.r.o.
Diaľničná cesta 5
903 01 Senec
Slovakia
Puh.: +421 226 226 032
Sähköposti: office@agephapharma.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2048/001

9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla osoitteessa <https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Kotelo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg tabletti
kolkisiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 0,5 mg kolkisiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti, liivate, perunatärkkelys, talkki, magnesiumstearaatti

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti
30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2048/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Colchicine AGEPHA Pharma

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg tabletti
kolkisiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AGEPHA Pharma s.r.o.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg tabletti

kolkisiini

Tärkeä varoitus!

Ripulin (nestemäinen uloste yli kolme kertaa vuorokaudessa) ilmaantuminen hoidon aikana yhdessä pahoinvoinnin ja oksentelun kanssa tai ilman niitä voi olla yliannostuksen ensimmäisiä oireita, mikä voi olla vakavaa. Jos huomaat näitä oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, joka voi pienentää annosta tai keskeyttää kolkisiinihoidon.

Älä ylitä suositeltua annosta. Yliannostus voi aiheuttaa vakavan, kivuliaan ja peruuttamattoman myrkytyksen.

Ks. tämän pakkausselosteen kohdat 2, 3 ja 4.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Colchicine AGEPHA Pharma on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Colchicine AGEPHA Pharma -valmistetta
3. Miten Colchicine AGEPHA Pharma -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Colchicine AGEPHA Pharma -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Colchicine AGEPHA Pharma on ja mihin sitä käytetään

Colchicine AGEPHA Pharma sisältää kolkisiinia, jota käytetään aikuisille, joilla on sydänsairaus (vakaa vähintään 6 kuukauden ajan), joka johtuu sydänlihakseen verta tuovien verisuonten ahtautumisesta tai tukkeutumisesta (sepelvaltimotauti), ja joka on vakaa. Lääke vähentää seuraavien sairauksien riskiä:

- sydäninfarkti
- aivojen verensaannin estymisestä johtuva aivohalvaus osassa aivoja (iskeeminen aivohalvaus)
- sellaisten toimenpiteiden tarve, joilla palautetaan veren virtaus sydämeen, kun sydänlihaksen hapensaannin heikkeneminen aiheuttaa oireita (iskemian aiheuttama sepelvaltimoiden verenkierron palauttaminen)
- sydän- ja verisuonitaukeista johtuva kuolema.

Sitä käytetään yhdessä vakiohoitojen kanssa.

Colchicine AGEPHA Pharma -valmisteen vaikuttavan aineen, kolkisiinin, vaikutustapaa ei täysin tunneta. Sen uskotaan kuitenkin vähentävän tulehdusta rajoittamalla tiettyjen valkosolujen liikkumista tulehdusalueille ja häiritsemällä tulehdusaineiden vapautumista näiden solujen sisällä. Tämän oletetaan ehkäisevän sydän- ja verisuonivaurioita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Colchicine AGEPHA Pharma -valmistetta

Älä käytä Colchicine AGEPHA Pharma -valmistetta

- jos olet allerginen kolkisiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on vaikeita munuais- tai maksaongelmia
- jos sinulla on vereen liittyviä ongelmia

- jos käytät tiettyjä lääkkeitä, joita kutsutaan vahvoiksi CYP3A4:n estäjiksi tai P-glykoproteiinin estäjiksi:
 - atatsanaviiri, darunaviiri/ritonaviiri, indinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, tipranaviiri/ritonaviiri (*käytetään HIV-infektion hoitoon*)
 - itrakonatsoli, ketokonatsoli (*käytetään sieni-infektioiden hoitoon*)
 - klaritromysiini, telitromysiini (*käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon*)
 - nefatsodoni (*käytetään masennuksen hoitoon*)
 - siklosporiini (*jolla ehkäistään elinsiirteen hylkimistä / hoidetaan immuunijärjestelmän sairauksia*)
 - ranolatsiini (*käytetään rintakivun / angina pectoriksen hoitoon*)

Kysy asiasta terveydenhuollon ammattilaiselta, jos olet epävarma. Näiden lääkkeiden ottaminen yhdessä Colchicine AGEPHA Pharma -valmisteen kanssa voi johtaa siihen, että kolkisiinin määrä elimistössä on liian suuri, mikä voi aiheuttaa hengenvaarallisia haittavaikutuksia tai johtaa kuolemaan.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin otat Colchicine AGEPHA Pharma -valmistetta, jos yksi tai useampi seuraavista koskee sinua:

- sinulla on maksa- tai munuaisongelmia
- sinulla on maha- ja suolistongelmia
- sinulla on vaikea verisairaus.

Colchicine AGEPHA Pharma voi heikentää luuytimen toimintaa (luuydinlama), mikä johtaa verisolujen vähäisyyteen, mukaan lukien valkosolut (leukopenia), granulosityteiksi kutsutut valkosolut (granulosytopenia), verihiihtaleet eli veren hyytymiseen osallistuvat solukomponentit (trombosytopenia) ja kaikki verisolut (pansytopenia). Lisäksi valmiste voi aiheuttaa tilan, jossa luuydin ei pysty tuottamaan verisoluja (aplastinen anemia). Tämä voi olla hengenvaarallista tai kuolemaan johtavaa.

Lopeta Colchicine AGEPHA Pharma -valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee vatsaan tai suolistoon liittyviä ongelmia, sillä ne ovat usein ensimmäinen merkki Colchicine AGEPHA Pharma -valmisteen aiheuttamista haittavaikutuksista. Näitä ovat muun muassa

- pahoinvointi
- oksentelu
- vatsakipu
- ripuli (ks. myös kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset)
- diagnosoitu vaikea sydämen vajaatoiminta (New York Heart Association, luokka III tai IV) tai sinulle on kerrottu, että sydämen pumppaustoiminta on heikentynyt vaikeasti – lääkäri voi päättää, ettei Colchicine AGEPHA Pharma sovi sinulle.

Colchicine AGEPHA Pharma voi aiheuttaa hermoihin ja lihaksiin kohdistuvia haittavaikutuksia, ja lihasten hajoaminen johtaa usein munuaisvaurioihin (rabdomyolyyysi). Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulle kehittyy tähän liittyviä oireita, kuten lihaskipua, arkuutta tai tummavirtsaisuutta.

Lapset ja nuoret

Colchicine AGEPHA Pharma -valmistetta ei saa käyttää lapsilla eikä nuorilla.

Muut lääkevalmisteet ja Colchicine AGEPHA Pharma

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Seuraavat lääkkeet voivat lisätä Colchicine AGEPHA Pharma -valmisteen haittavaikutusten riskiä lisäämällä lääkkeen määrää veressä:

- amprenaviiri, fosamprenaviiri (amprenaviirin aihiolääke) (*käytetään HIV-infektion hoitoon*)
- aprepitantti (*käytetään pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon*)

- diltiatseemi ja verapamiili (*käytetään korkean verenpaineen hoitoon*)
- erytromysiini (*käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon*)
- flukonatsoli (*käytetään sieni-infektioiden hoitoon*)
- atorvastatiini, rosuvastatiini, simvastatiini (*käytetään korkean kolesterolitason hoitoon*)
- fibraatit, gemfibrotsiili (*käytetään korkean triglyseridiarvon/kolesterolitason hoitoon*)
- digoksiini (*käytetään epäsäännöllisen sydämen sykkeen ja poikkeavan sydämen rytmin hoitoon*)
- noretindroni/etinyyliestradioli (*käytetään ehkäisyvalmisteena raskaudenehkäisyyn*)

Älä käytä Colchicine AGEPHA Pharma -valmistetta seuraavien vahvojen CYP3A4:n ja P-gp:n estäjien kanssa, koska ne ovat vasta-aiheisia:

- klaritromysiini, telitromysiini (*käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon*)
- itrakonatsoli, ketokonatsoli (*käytetään sieni-infektioiden hoitoon*)
- atatsanaviiri, darunaviiri/ritonaviiri, indinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, tipranaviiri/ritonaviiri (*käytetään HIV-infektion hoitoon*)
- siklosporiini (*jolla ehkäistään elinsiirteen hylkimistä / hoidetaan immuunijärjestelmän sairauksia*)
- nefatsodoni (*käytetään masennuksen hoitoon*)
- ranolatsiini (*käytetään rintakivun / angina pectoriksen hoitoon*)

Colchicine AGEPHA Pharma ruoan ja juoman kanssa

Vältä syömästä greippiä tai juomasta greippimehua, kun käytät Colchicine AGEPHA Pharma -valmistetta. Se voi lisätä vakavien haittavaikutusten riskiä.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, ja miehet

Tämä lääke vaikuttaa solujen jakautumiseen ja voi vaikuttaa syntymättömään lapseen, jos hedelmöittyminen tapahtuu tämän hoidon aikana. Siksi naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Colchicine AGEPHA Pharma -hoidon aikana ja vähintään kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miehet eivät saa siittää lasta kolkisiinihoidon aikana eivätkä vähintään kolmeen kuukauteen sen jälkeen.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Tämä lääke vaikuttaa solujen jakautumiseen ja sen tiedetään läpäisevän istukan. Saatavilla olevat tiedot eivät viittaa syntymättömään lapseen kohdistuvaan riskiin, mutta kolkisiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu tapauksia, joissa on esiintynyt geneettisiä poikkeavuuksia, mukaan lukien Down-oireyhtymä. Tätä riskiä ei kuitenkaan ole vahvistettu tutkimuksissa. Siksi Colchicine AGEPHA Pharma -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tila edellytä kolkisiinihoitoa.

Imetys

Colchicine AGEPHA Pharma -valmisteen vaikuttava aine, kolkisiini, kulkeutuu rintamaitoon. Jos imetät, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin otat Colchicine AGEPHA Pharma -valmistetta. Lääkäri päättää, pitääkö imetys lopettaa.

Hedelmällisyys

Jos suunnittelet lapsen hankkimista, keskustele asiasta lääkärin kanssa ennen Colchicine AGEPHA Pharma -hoidon aloittamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Kolkisiinilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Colchicine AGEPHA Pharma sisältää laktoosia

Colchicine AGEPHA Pharma sisältää laktoosia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Colchicine AGEPHA Pharma -valmistetta otetaan

Ota lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on 0,5 mg kerran vuorokaudessa. Colchicine AGEPHA Pharma voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman sitä.

Älä muuta annosta tai lopeta Colchicine AGEPHA Pharma -valmisteen käyttöä keskustelematta siitä ensin terveydenhuollon ammattilaisen kanssa.

Colchicine AGEPHA Pharma -valmistetta on saatavana suun kautta otettavina tabletteina.

Jos otat enemmän Colchicine AGEPHA Pharma -valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Colchicine AGEPHA Pharma -valmistetta kuin sinun pitäisi, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai lähimmän sairaalan päivystysosastolle. Ota tämä pakkausseloste ja mahdolliset loput tabletit mukaasi, jotta voit näyttää lääkärille, mitä olet ottanut.

Liian suurena annoksena Colchicine AGEPHA Pharma voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, jotka voivat olla hengenvaarallisia. Yliannostuksen ensimmäisiä oireita (joita ilmenee keskimäärin kolmen tunnin kuluttua ottamisesta, mutta jotka voivat kestää kauemmin) voivat olla pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, verinen ripuli ja matala verenpaine.

Jos unohdat ottaa Colchicine AGEPHA Pharma -valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos unohdat ottaa annoksen ja on jo lähes seuraavan annoksen aika, älä ota väliin jäänyttä annosta lainkaan ja jatka määrättyllä annostusohjelmalla.

Ota väliin jäänyt annos heti, kun muistat vain jos seuraavan annoksen ottamiseen on riittävästi aikaa.

Tarkista aina lääkäriltä tai apteekista miten toimia, jos olet epävarma.

Jos lopetat Colchicine AGEPHA Pharma -valmisteen käytön

Kun lopetat tämän lääkkeen ottamisen äkillisesti, ennen hoidon aloittamista esiintyneet oireet voivat uusiutua. Keskustele lääkärin kanssa aina, jos harkitset kolkisiinin käytön lopettamista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Lopeta Colchicine AGEPHA Pharma -valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai lähimmän sairaalan päivystysosastolle, jos saat seuraavia haittavaikutuksia.

Yliannostuksen tai vakavan toksisuuden oireet

Vaikea tai jatkuva ripuli, pahoinvointi, oksentelu tai vatsakipu voivat olla varhaisia merkkejä kolkisiinin yliannostuksesta, joka voi olla vakavaa tai hengenvaarallista.

Lihasongelmat

Lihaskipu, -arkuus tai -heikkous, erityisesti jos tunnet myös olevasi huonovointinen, sinulla on kuumetta tai huomaat virtsan olevan tummaa tai punaruskeaa. Ne voivat olla merkkejä rhabdomyolyyisista (vakava lihasten surkastuminen, joka voi aiheuttaa munuaisvaurioita).

Lihaskipu, -arkuus tai -heikkous – harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta)

Rhabdomyolyyysi – tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

Vereen liittyvät häiriöt

Oireet, kuten epätavalliset mustelmat tai verenvuoto, usein toistuvat infektiot, joihin liittyy kuumetta, kurkkukipu tai suun haavaumat, epätavallinen väsymys, kalpeus tai hengenahdistus. Nämä voivat olla merkkejä vakavista verisairauksista, kuten verisolujen vähäisestä määrästä (esimerkiksi leukopenia,

neutropenia, trombositopenia, pansytopenia tai muut luuydinhäiriöt).
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla potilaalla kuin yhdellä kymmenestä):

- ripuli
- pahoinvointi

Yleiset (saattaa aiheutua enintään yhdelle potilaalle kymmenestä)

- oksentelu
- vatsakipu tai vatsan epämukavuus

Melko harvinainen (voi aiheutua enintään yhdelle potilaalle sadasta):

- keuhkoinfektio (keuhkokuume)
- kohonneet maksaentsyymiarvot (transaminaasiarvot)
- kallonsisäinen verenvuoto

Harvinaiset (voi aiheutua enintään yhdelle potilaalle tuhannesta):

- lihaskipu

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- lihassairaus (myopatia)
- vaikea lihasvaurio (rhabdomyolyysi)
- verisolujen vähäisyys (mukaan lukien neutropenia, leukopenia, trombositopenia, pansytopenia)
- luuydinloma (verisolujen tuotannon väheneminen)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Colchicine AGEPHA Pharma -valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeisellä käyttöpäivämäärällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Colchicine AGEPHA Pharma sisältää

- Vaikuttava aine on kolkisiini. Yksi tabletti sisältää 0,5 mg kolkisiinia.
- Muut apuaineet ovat liivate, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, perunatärkkelys ja talkki.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Colchicine AGEPHA Pharma -tabletit ovat valkoisia tai kellertäviä, pyöreitä, kaksoiskupera tabletteja, joiden toisella puolella on kaiverrus "L1" ja toinen puoli on sileä (halkaisija noin 6,0 mm ja paksuus

noin 3,1 mm) ja jotka on pakattu alumiinista/PVC:stä valmistettuun läpipainopakkaukseen (30 tablettia).

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla osoitteessa <https://www.ema.europa.eu>.