

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Kolhicin AGEPHA Pharma 0,5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 0,5 mg kolhicina.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 88,87 mg laktoza hidrata.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele do blijedožute, okrugle, bikonveksne tablete s utisnutom oznakom „L1” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani (promjera oko 6,0 mm, debljine oko 3,1 mm).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kolhicin AGEPHA Pharma indiciran je za sekundarnu prevenciju aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika s koronarnom bolešću stabilnom najmanje 6 mjeseci.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza iznosi 0,5 mg kolhicina jednom dnevno. Maksimalna dnevna doza iznosi 0,5 mg. Ne smije se prekoračiti najveća preporučena doza. Početne kliničke manifestacije predoziranja uključuju gastrointestinalne poremećaje kao što su proljev, mučnina i povraćanje (vidjeti dio 4.4). Ako se propusti doza kolhicina, propuštenu dozu treba uzeti što je prije moguće, a bolesnik se zatim treba vratiti na uobičajeni raspored doziranja. Ako se doza preskoči, bolesnik ne smije udvostručiti sljedeću dozu.

Trajanje liječenja

Kolhicin se može sigurno uzimati tijekom razdoblja od 28 mjeseci.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze. Kliničkim ispitivanjima bili su obuhvaćeni i stariji bolesnici (≥ 65 godina), no bolesnici stariji od 75 godina nisu bili dovoljno zastupljeni. Dostupni dokazi ne upućuju na klinički relevantnu razliku u pogledu sigurnosti primjene ili djelotvornosti povezanu s dobi. Budući da su oštećenje funkcije bubrega, komorbiditeti i istodobna primjena drugih lijekova češći u starijih bolesnika, kolhicin treba primjenjivati s oprezom u toj populaciji.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blago smanjenom (eGFR 60 – 89 ml/min) ili normalnom funkcijom bubrega (eGFR ≥ 90 ml/min).

Bolesnike s blago do umjereno smanjenom funkcijom bubrega s eGFR-om ≥ 50 ml/min treba pomno pratiti zbog mogućih nuspojava kolhicina. Međutim, kolhicin je kontraindiciran u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 50 ml/min) (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnike s oštećenjem funkcije jetre potrebno je pomno pratiti zbog mogućih nuspojava kolhicina. Kolhicin je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh stadij C).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene kolhicina u pedijatrijskoj populaciji za indicaciju sekundarne prevencije aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika s koronarnom bolešću stabilnom najmanje 6 mjeseci.

Način primjene

Peroralna primjena.

Tabletu treba progutati s čašom vode.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Istodobna primjena sa snažnim inhibitorima enzima CYP3A4 ili inhibitorima P-glikoproteina.
- Bolesnici s već postojećom krvnom diskrazijom.
- Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 50 ml/min).
- Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Važno upozorenje

Kolhicin ima uzak terapijski indeks, zbog čega je podložan značajnim rizicima od teškog predoziranja. Ne smije se prekoračiti najveća preporučena doza. Početne kliničke manifestacije predoziranja uključuju gastrointestinalne poremećaje kao što su proljev, mučnina i povraćanje. Ovisno o uzetoj dozi, može doći do potencijalno višestrukog zatajenja organa koje zahvaća različite sustave, uključujući respiratorni, kardiovaskularni, hematološki i živčani sustav. Bolesnike je potrebno obavijestiti o tim znakovima mogućeg predoziranja, koji se također mogu pojaviti ako se zanemare interakcije. U tom slučaju potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja. Vidjeti dijelove 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9 ovog sažetka opisa svojstava lijeka. Prije i nakon uporabe lijeka se mora čuvati izvan dohvata drugih osoba.

Kardiovaskularni poremećaji

Primjena kolhicina u bolesnika sa zatajenjem srca klase III ili IV prema klasifikaciji Njujorškog udruženja za srce (engl. *New York Heart Association*, NYHA) i ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) manjom od 35 % nije potkrijepljena kliničkim podacima o djelotvornosti i sigurnosti primjene. Stoga se savjetuje oprez pri razmatranju liječenja kolhicinom u toj populaciji. Zdravstveni radnici trebaju pažljivo procijeniti potencijalne koristi i rizike za svakog pojedinog bolesnika. Informacije o drugim populacijama koje nisu bile obuhvaćene ispitivanjem LoDoCo2 vidjeti u dijelu 5.1.

Krvne diskrazije

Kolhicin može uzrokovati mijelosupresiju, leukopeniju, granulocitopeniju, trombocitopeniju, pancitopeniju i aplastičnu anemiju, što može biti opasno za život ili smrtonosno (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Gastrointestinalni simptomi često su prvi znak toksičnosti kolhicina, stoga u slučaju pojave novih simptoma treba provesti procjenu toksičnosti. Istodobna primjena lijekova koji smanjuju metabolizam kolhicina ili prisutnost oštećenja funkcije jetre ili bubrega povećava rizik od razvoja krvne diskrazije.

Kontraindicirana je primjena kolhicina u bolesnika s već postojećim krvnim diskrazijama, oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 50 ml/min) ili teškom disfunkcijom jetre te istodobna primjena snažnih inhibitora enzima CYP3A4 ili inhibitora P-glikoproteina (vidjeti dio 4.3). Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu umjerenih inhibitora enzima CYP3A4 s kolhicinom u bolesnika s čimbenicima rizika za povećanu sistemsku izloženost kolhicinu (vidjeti dio 4.5). Bolesnike s bilo kojim stupnjem oštećenja funkcije bubrega i oštećenja funkcije jetre potrebno je pratiti zbog moguće toksičnosti kolhicina.

Neuromuskularna toksičnost

Kolhicin može uzrokovati neuromuskularnu toksičnost i rabdomiolizu. Istodobna primjena lijekova koji smanjuju metabolizam kolhicina ili prisutnost oštećenja funkcije jetre ili bubrega povećava rizik od razvoja neuromuskularne toksičnosti.

Ako bolesnik razvije znakove neuromuskularne toksičnosti, primjenu kolhicina treba prekinuti, a druge uzroke treba istražiti i liječiti na odgovarajući način. Istodobna primjena kolhicina i inhibitora HMG-CoA reduktaze, kao što su atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin i drugi lijekovi za snižavanje razine lipida, gemfibrozil, fibrati i digoksin, može potencirati razvoj miopatije (vidjeti dio 4.5).

Bolesnike s bilo kojim stupnjem oštećenja funkcije bubrega potrebno je pomno pratiti zbog mogućih nuspojava kolhicina. Poznato je da se kolhicin izlučuje bubrežima, a prisutnost umjerenog do teškog oštećenja funkcije bubrega povezana je s toksičnošću kolhicina. Klirens kolhicina i njegovih metabolita urinom može biti smanjen u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Bolesnike s bilo kojim stupnjem oštećenja funkcije jetre treba pomno pratiti zbog mogućih nuspojava kolhicina. Kolhicin se metabolizira prvenstveno putem jetre, a teško oštećenje funkcije jetre povezano je s toksičnošću kolhicina. Klirens u jetri može se znatno smanjiti, a poluvijek u plazmi produljiti u bolesnika s kroničnim oštećenjem funkcije jetre.

Žene u reproduktivnoj dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

S obzirom na mehanizam djelovanja kolhicina (vidjeti dio 5.3), žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti visokoučinkovitu kontracepciju dok primaju kolhicin i još do mjesec dana nakon završetka liječenja. Muški bolesnici ne smiju začeti dijete tijekom terapije kolhicinom i još do 3 mjeseca nakon posljednje doze.

Ženama koje uzimaju oralna kontracepcijska sredstva kolhicin treba propisivati s oprezom te ih treba pratiti kako bi se uočile moguće nuspojave.

Na temelju nalaza reproduktivne toksičnosti u nekliničkim ispitivanjima i mehanizma djelovanja kolhicina, preporučuju se odgovarajuće kontracepcijske mjere tijekom liječenja (vidjeti dio 4.6).

Pomoćna tvar (laktoza)

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ozbiljne interakcije s lijekovima

Istodobna primjena kolhicina sa snažnim inhibitorima P-glikoproteina i/ili snažnim inhibitorima enzima CYP3A4 povećat će izloženost kolhicinu, što može dovesti do toksičnosti uzrokovane kolhicinom, uključujući smrtnu ishodu. Takva je istodobna primjena kontraindicirana (vidjeti dio 4.3 i dio 4.5, Tablicu 1).

Interakcije kolhicina s drugim lijekovima nisu ispitivane, no predstavljeni su javno dostupni podaci i informacije povezani s potencijalom kolhicina za interakciju s lijekovima.

Kolhicin je supstrat efleksnog transportera P-glikoproteina (P-gp). Od ispitanih enzima citokroma P450, u metabolizam kolhicina bio je uključen uglavnom CYP3A4. Ako se kolhicin primjenjuje s lijekovima koji inhibiraju P-gp, od kojih većina također inhibira CYP3A4, vjerojatne su povećane koncentracije kolhicina.

Liječnici trebaju sa sigurnošću utvrditi da su bolesnici prikladni kandidati za liječenje kolhicinom i paziti na moguću pojavu znakova i simptoma toksičnosti povezanih s povećanom izloženosti kolhicinu zbog interakcije s drugim lijekom. Znakove i simptome toksičnosti kolhicina treba odmah ocijeniti i, ako se sumnja na toksičnost, razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja kolhicinom.

Lijekovi navedeni u Tablici 1 u nastavku temelje se na prijavama slučajeva ili ispitivanjima interakcija s lijekovima ili mogućim interakcijama zbog očekivanih razmjera i ozbiljnosti interakcije (tj. onih za koje je utvrđeno da su kontraindicirani).

Tablica 1: Utvrđene ili moguće interakcije između lijekova

Istodobna primjena skupine lijekova ili hrane	Zabilježen i očekivani ishod	Klinički komentar
Snažni inhibitori enzima CYP3A4: atazanavir, klaritromicin, darunavir/ritonavir, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, tipranavir/ritonavir	Opažena su značajna povećanja razine kolhicina u plazmi. Zabilježena je smrtonosna toksičnost kolhicina s klaritromicinom, snažnim inhibitorom enzima CYP3A4. Slično tome, očekuju se značajna povećanja razina kolhicina u plazmi kada se primjenjuje uz druge snažne inhibitore enzima CYP3A4.	Kontraindicirana je istodobna primjena kolhicina i snažnih inhibitora enzima CYP3A4 (vidjeti dio 4.3).
Umjereni inhibitori enzima CYP3A4: amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicin, flukonazol, fosamprenavir (predlijeak amprenavira), sok od grejpa, verapamil	Opažena su značajna povećanja koncentracije kolhicina u plazmi. Neuromuskularna toksičnost prijavljena je kod interakcija s diltiazemom i verapamilom.	Treba odvagati moguće koristi i rizike te pažljivo pratiti bolesnike kako bi se uočili bilo kakvi znakovi ili simptomi toksičnosti. Treba izbjegavati istodobnu primjenu kolhicina s umjerenim inhibitorima enzima CYP3A4 u starijih bolesnika i u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.
Snažni inhibitori P-glikoproteina: ciklosporin, ranolazin	Opažena su značajna povećanja razine kolhicina u plazmi. Prijavljena je toksičnost kolhicina sa smrtnim ishodom pri primjeni s ciklosporinom, inhibitorom P-glikoproteina. Slično tome, očekuje se znatno povećanje razina kolhicina u plazmi kada se primjenjuje uz druge inhibitore P-glikoproteina.	Kontraindicirana je istodobna primjena kolhicina sa snažnim inhibitorima P-glikoproteina (vidjeti dio 4.3).

Inhibitori HMG-CoA reductaze: atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin	Farmakokinetička i/ili farmakodinamička interakcija: dodavanje jednog lijeka stabilnom dugoročnom režimu drugog rezultiralo je miopatijom i rabdomiolizom (uključujući smrtni ishod).	Treba pažljivo pratiti bolesnike kako bi se uočili eventualni znakovi ili simptomi boli u mišićima, osjetljivosti na dodir ili slabosti, posebno tijekom početne terapije. Praćenje CPK-a (kreatin fosfokinaze) neće nužno spriječiti pojavu teške miopatije.
Drugi lijekovi za snižavanje razine lipida: fibrati, gemfibrozil		
Glikozidi digitalisa: digoksin	Supstrat P-glikoproteina; prijavljena je rabdomioliza.	

Interakcije s hranom i pićem

Bolesnicima se savjetuje da izbjegavaju konzumiranje grejpa ili soka od grejpa s kolhicinom jer to dovodi do povećane izloženosti kolhicinu.

Oralna kontracepcijska sredstva

Moguća je interakcija između kolhicina i oralnih kontracepcijskih sredstava kao što su noretindron/etinilestradiol i može uzrokovati nuspojave kao što su proljev, mučnina, bol u gornjem dijelu abdomena, hladan znoj itd. Ženama koje uzimaju oralna kontracepcijska sredstva kolhicin treba propisivati s oprezom te ih treba promatrati zbog mogućih nuspojava.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Na temelju mehanizma djelovanja kolhicina, koji ometa polimerizaciju mikrotubula i diobu stanica, kolhicin može negativno utjecati na gametogenezu (vidjeti dio 5.3).

Žene u reproduktivnoj dobi trebaju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja kolhicinom i još najmanje mjesec dana nakon prestanka liječenja.

Muški bolesnici ne smiju začeti dijete tijekom liječenja kolhicinom i još najmanje 3 mjeseca nakon prestanka liječenja.

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazala su da je kolhicin embriotoksičan i teratogen, što je u skladu s njegovim farmakološkim djelovanjem, uključujući učinke na segregaciju kromosoma i diobu stanica (vidjeti dio 5.3).

Dostupni podaci iz literature o primjeni u ljudi, uglavnom dobiveni na temelju dugoročne primjene kolhicina kod obiteljske mediteranske vrućice (engl. *familial Mediterranean fever*, FMF) i drugih upalnih stanja, nisu pokazali povećani rizik od velikih urođenih malformacija, spontanog pobačaja ili nepovoljnih ishoda trudnoće kada se kolhicin primjenjuje u terapijskim dozama. Međutim, podaci za trudnice s ishemijskom kardiovaskularnom bolešću ograničeni su.

Kao mjera predostrožnosti, kolhicin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene zahtijeva liječenje.

Dojenje

Kolhicin se izlučuje u majčino mlijeko. Dojenče na majčinom mlijeku može primiti do približno 10 % majčine doze prilagođene tjelesnoj težini.

U dostupnim objavljenim podacima nisu prijavljene nuspojave u dojenčadi na majčinom mlijeku izložene kolhicinu. Međutim, s obzirom na farmakološko djelovanje kolhicina, ne može se isključiti rizik za dojenče na majčinom mlijeku.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje / suzdržati se od liječenja kolhicinom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su da kolhicin može narušiti plodnost i u mužjaka i u ženki, uključujući učinke na spermatogenezu i oogenezu (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kolhicin ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Gastrointestinalni poremećaji najčešće su nuspojave kolhicina. To su često prvi znakovi toksičnosti i mogu upućivati na to da liječenje treba prekinuti. Te nuspojave uključuju proljev, mučninu, povraćanje i bol ili grčeve u abdomenu.

U prošlosti je zabilježeno da primjena kolhicina uzrokuje neuromuskularnu toksičnost, koja se može očitovati kao bol u mišićima ili slabost (vidjeti dio 4.4). Ozbiljne toksične manifestacije povezane s kolhicinom uključuju mijelosupresiju, diseminiranu intravaskularnu koagulaciju i oštećenje funkcije bubrega, jetre, krvožilnog sustava i središnjeg živčanog sustava.

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave, navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, prijavljene su kada se kolhicin primjenjivao kao dugotrajna terapija u drugim indikacijama.

Učestalost nije poznata, osim ako je navedena u jednoj od sljedećih kategorija:

vrlo često: ($\geq 1/10$)

često: ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često: ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

rijetko: ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$)

vrlo rijetko: ($< 1/10\,000$)

nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Tablica 2: Popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	manje često	pneumonija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	nepoznato	neutropenija
	nepoznato	leukopenija
	nepoznato	trombocitopenija
	nepoznato	pancitopenija / depresija koštane srži
Krvožilni poremećaji	manje često	intrakranijalno krvarenje
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev
	vrlo često	mučnina

	često	povraćanje
	često	bol u abdomenu / nelagoda u abdomenu
Poremećaji jetre i žuči	manje često	povišena razina transaminaza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	rijetko	mialgija
	nepoznato	miopatija
	nepoznato	rabdomioliza

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Akutno predoziranje koje premašuje 0,5 mg/kg (35 mg za prosječnu odraslu osobu od 70 kg) obično je smrtonosno. Smrtni slučajevi prijavljeni su i uz dozu od samo 7 mg.

Simptomi predoziranja

Trovanje kolhicinom odvija se u tri uzastopne faze koje se obično preklapaju. Prva faza akutne toksičnosti kolhicina obično se javlja unutar 24 sata od gutanja i uključuje gastrointestinalne simptome kao što su bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev te značajan gubitak tekućine, što dovodi do deplecije volumena. Može se vidjeti i periferna leukocitoza. Druga faza razvija se od 24 do 72 sata nakon gutanja i karakterizira je zatajenje više organa. Smrt je obično posljedica respiratorne depresije i kardiovaskularnog kolapsa. Oporavak može biti popraćen povratnom leukocitozom otprilike tjedan dana nakon početnog gutanja.

Liječenje

Nije poznat specifičan protuotrov. Eliminaciju toksina ispiranjem želuca te potom primjenom aktivnog ugljena treba pokušati u roku od 1 do 2 sata nakon gutanja. Hemodijaliza ne uklanja kolhicin učinkovito.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje gihta, pripravci koji ne utječu na metabolizam mokraćne kiseline, ATK oznaka: M04AC01

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja kolhicina u prevenciji velikih kardiovaskularnih događaja nije poznat. Smatra se da kolhicin djeluje protiv upalnog odgovora mogućim inhibiranjem migracije granulocita u područje upale i interakcijom s mikrotubulima, što bi zajedno moglo doprinijeti sprječavanju kardiovaskularnih događaja.

Kolhicin je protuupalni lijek koji inhibira polimerizaciju mikrotubula i modulira upalne putove povezane s aterosklerozom, uključujući aktivaciju neutrofila i inflammasom NLRP3. Zahvaljujući tim

mehanizmima kolhicin smanjuje vaskularnu upalu, koja doprinosi preostalom kardiovaskularnom riziku unatoč optimalnoj standardnoj terapiji.

Farmakodinamički učinci

Farmakodinamika kolhicina u sprječavanju ishemijskih kardiovaskularnih događaja nije u potpunosti razjašnjena. Međutim, na nekoliko životinjskih modela *in vivo* pokazalo se da kolhicin ima kardioprotektivne, protuupalne i antiaterosklerotske učinke i da može stabilizirati aterosklerotske plakove smanjenjem upalne aktivnosti i opterećenja plaka. Povoljni učinci koji modificiraju plak opaženi su pri terapiji kolhicinom u dozi od 0,5 mg dnevno, neovisno o znatnom smanjenju lipoproteina niske gustoće ili povišenoj dozi statina u bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma. Utvrđeni farmakodinamički učinak (npr. učinak na metabolizam mokraćne kiseline) ne javlja se pri preporučenom doziranju ovog lijeka.

Klinička djelotvornost i sigurnost

LoDoCo2 (ACTRN12614000093684) bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, multicentrično ispitivanje u bolesnika s kroničnom i stabilnom bolešću koronarnih arterija. Uključena su bila ukupno 5522 bolesnika, od kojih su 2762 bolesnika raspoređena u skupinu koja je primala kolhicin, a njih 2760 u skupinu koja je primala placebo, s medijanom praćenja od 28,6 mjeseci.

Bolesnici su ušli u randomiziranu fazu tek nakon završetka 30-dnevnog otvorenog uvodnog razdoblja s niskim dozama kolhicina, tijekom kojeg su bolesnici s intolerancijom na kolhicin isključeni iz randomizacije. Prije ulaska u ispitivanje bolesnici su trebali podnositi kolhicin tijekom uvodnog razdoblja prije randomizacije.

Prihvatljivi bolesnici bili su odrasle osobe s dokumentiranom bolešću koronarnih arterija dokazanom invazivnom koronarnom angiografijom, koronarnom CT angiografijom ili rezultatom kalcija u koronarnim arterijama (Agatstonov rezultat) od najmanje 400, koje su bile klinički stabilne najmanje 6 mjeseci. Isključeni su bolesnici s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega, teškim zatajenjem srca, teškom bolešću srčanih zalistaka ili poznatom intolerancijom na kolhicin.

Polazne karakteristike općenito su bile uravnotežene između liječenih skupina. Prosječna dob populacije koja je sudjelovala u ispitivanju bila je otprilike 66 godina, a većina bolesnika bili su muškarci. Većina sudionika imala je utvrđene kardiovaskularne čimbenike rizika i primala je standardnu sekundarnu preventivnu terapiju, uključujući hipolipemike i antitrombotičnu terapiju.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bilo je vrijeme do prve pojave kompozitnog ishoda kardiovaskularne smrti, spontanog infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara ili koronarne revaskularizacije potaknute ishemijom.

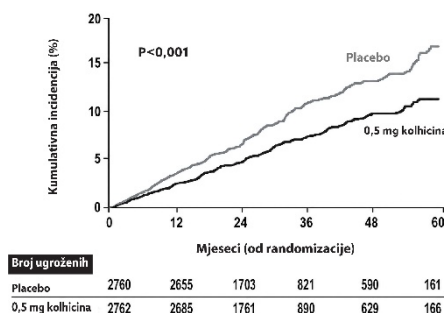
Liječenje kolhicinom značajno je smanjilo rizik od mjera primarnog kompozitnog kardiovaskularnog ishoda u usporedbi s placebom (omjer hazarda [HR] 0,69; 95 %-tni interval pouzdanosti [CI] 0,57 – 0,83; $p < 0,001$), što odgovara relativnom smanjenju rizika od približno 31 %.

Pri tumačenju rezultata djelotvornosti treba imati na umu nekoliko ograničenja. U ispitivanju LoDoCo2 bolesnici su ušli u randomiziranu fazu tek nakon završetka 30-dnevnog otvorenog uvodnog razdoblja s kolhicinom, tijekom kojeg su isključeni bolesnici s ranom intolerancijom. Populacija koja je sudjelovala u ispitivanju nije obuhvaćala bolesnike s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega, teškim zatajenjem srca i drugim visokorizičnim stanjima, što može ograničiti primjenjivost rezultata na te populacije. Utvrđivanje događaja bilo je usmjereno na unaprijed određene kardiovaskularne ishode, a prikupljanje podataka o sigurnosti koji nisu povezani s kardiovaskularnim sustavom bilo je ograničeno.

Potporni dokazi dostupni su iz dodatnih randomiziranih ispitivanja i metaanalitičkih podataka o aterosklerotskoj kardiovaskularnoj bolesti. Međutim, rezultati kardiovaskularnih ispitivanja heterogeni su, posebno između populacija sa stabilnom koronarnom bolesti i akutnim infarktom

miokarda. U velikom randomiziranom ispitivanju CLEAR SYNERGY/OASIS-9 u bolesnika liječenih ubrzo nakon akutnog infarkta miokarda, kolhicin nije značajno smanjio primarnu kompozitnu kardiovaskularnu mjeru ishoda. Tumačenje ovog ispitivanja razlikuje se od ispitivanja stabilne bolesti koronarnih arterija zbog razlika u populaciji, vremenu početka nakon akutnog infarkta miokarda, osnovnoj akutnoj intervencijskoj terapiji te pitanja pridržavanja terapije i provođenja ispitivanja tijekom pandemije bolesti COVID-19.

Dakle, klinička korist kolhicina utvrđena je prvenstveno u bolesnika sa stabilnom bolešću koronarnih arterija.



Slika 1: Kumulativna incidencija primarne mjere ishoda u ispitivanju LoDoCo2

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička ispitivanja provedena su u zdravih muških ispitanika u dobi od 18 do 45 godina s indeksom tjelesne mase od 18,50 do 30,00 kg/m² (N = 55 po ispitivanju) u uvjetima natašte i nakon obroka.

Apsorpcija

Kolhicin unesen peroralno podvrgava se enterohepatičkoj recirkulaciji. U zdravih odraslih osoba kolhicin se apsorbira kada se primjenjuje peroralno i doseže srednju vrijednost $C_{\max}$ 2,1 ng/ml približno 1 sat nakon primjene jedne doze natašte.

Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti kolhicina iznosi približno 45 %.

Učinak hrane

Kada je u ispitivanju bioraspoloživosti kolhicin primjenjivan uz visokokaloričan obrok s visokim udjelom masti ili nakon takvog obroka, rezultati su pokazali izostanak značajnog učinka hrane. Kolhicin se može primjenjivati s hranom ili bez nje.

Utvrđeno je da srednja vrijednost vršne koncentracije kolhicina u plazmi nakon obroka iznosi 1,8 ng/ml nakon približno 1,75 sata.

Distribucija

Srednji prividni volumen distribucije u zdravih dobrovoljaca iznosi približno 1300 l.

Vežanje kolhicina na proteine u serumu iznosi 39 ± 5 %, prvenstveno na albumin bez obzira na koncentraciju. Nakon reapsorpcije brzo se uklanja iz plazme i raspodjeljuje u različita tkiva. Kolhicin se nalazi u visokim koncentracijama u leukocitima, bubrezima, jetri i slezeni. Kolhicin prolazi kroz posteljicu. Kolhicin dopijeva i u majčino mlijeko. Također, kolhicin može proći kroz krvno-moždanu barijeru i akumulirati se unutar mozga, koji sadrži veliku količinu tubulina.

Biotransformacija

Kolhicin se demetilira u dva primarna metabolita, 2-O-demetilkolhicin i 3-O-demetilkolhicin (2-odnosno 3-DMC) i jedan manji metabolit, 10-O-demetilkolhicin (poznat i kao kolhicin). *In vitro* ispitivanja na ljudskim mikrosomima jetre pokazala su da je CYP3A4 uključen u metabolizam kolhicina na 2- i 3-DMC. Razine tih metabolita u plazmi su manje od 5 % izvornog lijeka.

Eliminacija

U zdravih dobrovoljaca ($n = 12$), od 40 do 65 % od 1 mg peroralno primijenjenog kolhicina pronađeno je nepromijenjeno u urinu. Pretpostavlja se i da enterohepatička recirkulacija i izlučivanje putem žuči imaju ulogu u eliminaciji kolhicina. Nakon jednokratne peroralne doze od 0,5 mg dnevno, srednji efektivni poluvijek eliminacije u zdravih dobrovoljaca iznosi 19 sati. Kolhicin je supstrat P-glikoproteina.

Kolhicin se ne uklanja hemodijalizom.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije provedeno posebno farmakokinetičko ispitivanje s primjenom kolhicina u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega. U objavljenom izvješću opisana je dispozicija kolhicina (1 mg) u mladih odraslih muškaraca i žena s obiteljskom mediteranskom vrućicom (FMF) koji su imali normalnu funkciju bubrega ili završni stadij bolesti bubrega koji zahtijeva dijalizu. Bolesnici sa završnim stadijem bolesti bubrega (engl. *end-stage renal disease*, ESRD) imali su 75 % niži klirens kolhicina (0,17 u odnosu na 0,73 l/hr/kg) i produljeni poluvijek eliminacije iz plazme (18,8 sati u odnosu na 4,4 sata) u usporedbi s ispitanicima s FMF-om i normalnom funkcijom bubrega. U drugom ispitivanju osam zdravih ispitanika s normalnom funkcijom bubrega, osam ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega i osam ispitanika s ESRD-om primilo je jednu dozu kolhicina od 0,6 mg prije hemodijalize i ponovno nakon nje. Rezultati su pokazali da je izloženost kolhicinu bila slična u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega, blagim oštećenjem funkcije bubrega ili ESRD-om prije i tijekom hemodijalize (24,7 – 31,7 ng·h/ml), ali je bila do dvostruko veća u ispitanika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (48,9 odnosno 48,0 ng·h/ml). Vrlo mala količina doze kolhicina (srednja vrijednost 5,2 %) pronađena je u dijalizatu.

Oštećenje funkcije jetre

Nije provedeno posebno farmakokinetičko ispitivanje s primjenom kolhicina u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije jetre. Objavljena izvješća o farmakokinetici intravenskog kolhicina u bolesnika s teškom kroničnom bolešću jetre, kao i u bolesnika s alkoholnom ili primarnom bilijarnom cirozom i normalnom funkcijom bubrega, upućuju na veliku varijabilnost među bolesnicima. U nekih ispitanika s blagom do umjerenom cirozom klirens kolhicina znatno je smanjen, a poluvijek eliminacije iz plazme produljen u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U ispitanika s primarnom bilijarnom cirozom nisu zabilježeni dosljedni trendovi. Nisu dostupni farmakokinetički podaci za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

Pedijatrijska populacija

Nisu dostupni podaci o farmakokinetici u djece.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Opća toksikologija

Nisu provedena opća toksikološka ispitivanja s kolhicinom, no nisu utvrđeni posebni razlozi za zabrinutost u pogledu sigurnosti primjene osim onih koji se mogu pripisati poznatim farmakodinamičkim svojstvima kolhicina. Svako predoziranje kolhicinom potencijalno je smrtonosno. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza nuspojave ovisne o dozi uglavnom su opažene u tkivima koja se brzo umnožavaju, uključujući gastrointestinalni trakt, koštanu srž, limfoidno tkivo i reproduktivne organe, pri čemu je zabilježena osjetljivost specifična za vrstu.

Kancerogenost

Na temelju rezultata dvogodišnjih ispitivanja na miševima i štakorima, kolhicin nije pokazao nikakve dokaze o kancerogenom potencijalu pri peroralnim dozama do 3 mg/kg/dan u miševa i 2 mg/kg/dan u štakora, što odgovara izloženostima koje su približno 29 i 38 puta veće od preporučene doze za ljude od 0,5 mg na temelju mg/m².

Genotoksičnost

Kolhicin je bio negativan na mutagenost u testu bakterijske reverzne mutacije. U testu kromosomske aberacije u kultiviranim ljudskim bijelim krvnim stanicama liječenje kolhicinom dovelo je do stvaranja mikronukleusa. Budući da su objavljena ispitivanja pokazala da kolhicin izaziva aneuploidiju iz procesa mitotičkog nerazdvajanja bez strukturnih promjena DNA, kolhicin se ne smatra klastogenim, mada se stvaraju mikronukleusi.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Objavljena neklinička ispitivanja pokazala su da poremećaji u stvaranju mikrotubula izazvani kolhicinom utječu na mejozu i mitozu. U ispitivanjima plodnosti zabilježeni su i abnormalna morfologija sperme i smanjen broj spermija u mužjaka te interferencija s penetracijom sperme, druga mejotička podjela i normalno cijepanje u ženki pri izlaganju kolhicinu. Nadalje, objavljena ispitivanja na životinjama pokazuju da kolhicin uzrokuje embriofetalnu toksičnost i izmijenjeni postnatalni razvoj pri izloženostima unutar ili iznad kliničkog terapijskog raspona.

Kolhicin ometa stvaranje mikrotubula i funkciju mitotičkog vretena, što dovodi do inhibicije diobe stanica. U ispitivanjima na životinjama kolhicin je bio embriotoksičan i teratogen te je izazvao aneuploidiju, kromosomske anomalije i narušio embrionalni razvoj. Štetni učinci na plodnost uočeni su i u mužjaka i u ženki životinja, uključujući poremećaje spermatogeneze, sazrijevanja oocita i implantacije. Ti su učinci ovisili o dozi i bili su povezani s vremenom izlaganja. Kod ljudi su prijavljeni slučajevi reverzibilne oligospermije i azospermije tijekom terapije kolhicinom. Uzročno-posljedična veza nije nedvojbeno utvrđena.

Iako ti nalazi izazivaju teoretsku zabrinutost u pogledu reproduktivne toksičnosti u ljudi, opsežno kliničko iskustvo s kolhicinom u terapijskim dozama nije pokazalo dosljedan znak povećanog rizika od kongenitalnih malformacija ili trajne neplodnosti. Međutim, zbog mehanizma djelovanja i nekliničkih nalaza preporučuju se preventivne mjere kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
želatina
krumpirov škrob
talk
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister pakiranje od aluminijske/PVC-a (30 tableta).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AGEPHA Pharma s.r.o.
Diaľ ničná cesta 5
903 01 Senec
Slovačka
Tel. +421 226 226 032
E-pošta: office@agephapharma.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2048/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Sklopiva kutija

1. NAZIV LIJEKA

Kolhicin AGEPHA Pharma 0,5 mg tablete
kolhicin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 0,5 mg kolhicina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Laktoza hidrat, želatina, krumpirov škrob, talk, magnezijev stearat

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tablete
30 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2048/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kolhicin AGEPHA Pharma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER

Blister pakiranje

1. NAZIV LIJEKA

Kolhicin AGEPHA Pharma 0,5 mg tablete
kolhicin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AGEPHA Pharma s.r.o.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Kolhicin AGEPHA Pharma 0,5 mg tablete

kolhicin

Važno upozorenje!

Pojava proljeva (tekuća stolica više od tri puta dnevno) tijekom liječenja, uz mučninu i povraćanje ili bez njih, mogu biti prvi znakovi predoziranja, što može biti ozbiljno. Ako primijetite te znakove, odmah se obratite svojem liječniku, koji može smanjiti dozu ili obustaviti liječenje kolhicinom. Nemojte prekoračiti preporučenu dozu. Predoziranje može uzrokovati ozbiljno, bolno i trajno trovanje.

Pogledajte dijelove 2., 3. i 4. ove upute o lijeku.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kolhicin AGEPHA Pharma i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kolhicin AGEPHA Pharma
3. Kako uzimati Kolhicin AGEPHA Pharma
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kolhicin AGEPHA Pharma
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Kolhicin AGEPHA Pharma i za što se koristi

Kolhicin AGEPHA Pharma sadrži kolhicin koji se koristi u odraslih osoba s bolešću srca (stabilnom tijekom najmanje 6 mjeseci) uzrokovanom sužavanjem ili začepljenjem krvnih žila koje opskrbljuju srčani mišić (koronarna bolest srca) koja je stabilna kako bi se smanjio rizik od:

- srčanog udara
- moždanog udara uzrokovano prekinutim dotokom krvi u dio mozga (ishemijski moždani udar)
- potrebe za postupcima za ponovnu uspostavu protoka krvi do srca kada smanjena opskrba srčanog mišića kisikom uzrokuje simptome (koronarna revaskularizacija potaknuta ishemijom)
- i smrti uzrokovane bolestima srca ili krvnih žila.

Primjenjuje se zajedno sa standardnim terapijama.

Način na koji djelatna tvar u lijeku Kolhicin AGEPHA Pharma, kolhicin, djeluje nije u potpunosti poznat. Međutim, smatra se da smanjuje upalu ograničavanjem kretanja određenih bijelih krvnih stanica na područja upale i ometanjem otpuštanja upalnih tvari unutar tih stanica. Smatra se da se time sprječava oštećenje srca i krvnih žila.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kolhicin AGEPHA Pharma

Nemojte uzimati Kolhicin AGEPHA Pharma

- ako ste alergični na kolhicin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate teške probleme s bubrezima ili jetrom

- ako imate problema s krvlju
- ako uzimate određene lijekove koji se nazivaju snažni inhibitori enzima CYP3A4 ili P-glikoproteina:
 - atazanavir, darunavir/ritonavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir/ritonavir (*koriste se za liječenje infekcije HIV-om*)
 - itrakonazol, ketokonazol (*koriste se za liječenje gljivičnih infekcija*)
 - klaritromicin, telitromicin (*koriste se za liječenje bakterijskih infekcija*)
 - nefazodon (*koristi se za liječenje depresije*)
 - ciklosporin (*koristi se za sprječavanje odbacivanja organa / liječenje imunoloških stanja*)
 - ranolazin (*koristi se za liječenje boli u prsnom košu / angine*)

Obratite se svojem liječniku ako niste sigurni. Uzimanje tih lijekova s lijekom Kolhicin AGEPHA Pharma može uzrokovati previsoku razinu kolhicina u tijelu, što može uzrokovati za život opasne nuspojave ili smrt.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije uzimanja lijeka Kolhicin AGEPHA Pharma ako se na Vas odnosi jedno ili više od sljedećeg:

- imate probleme s jetrom ili bubrezima
- imate probleme sa želucem i crijevima (gastrointestinalni problemi)
- imate težak poremećaj krvi.

Kolhicin AGEPHA Pharma može smanjiti aktivnost u koštanoj srži (mijelosupresija), što dovodi do niskih razina krvnih stanica, uključujući bijele krvne stanice (leukopenija), bijele krvne stanice poznate kao granulociti (granulocitopenija), trombocite, komponente koje pomažu u zgrušavanju krvi (trombocitopenija), sve vrste krvnih stanica (pancitopenija) i stanje u kojem koštana srž ne može proizvoditi krvne stanice (aplastična anemija). To može biti opasno po život ili smrtonosno.

Prestanite uzimati Kolhicin AGEPHA Pharma i odmah se obratite svojem liječniku ako se pojave bilo kakvi problemi koji zahvaćaju želudac ili crijeva jer su to često prvi znakovi nuspojava uzrokovanih lijekom Kolhicin AGEPHA Pharma. Među njima su:

- mučnina
- povraćanje
- bol u želucu, i
- proljev (pogledajte također dio 4. „Moguće nuspojave”);
- ako Vam je dijagnosticirano teško zatajenje srca (klase III ili IV prema klasifikaciji Njujorškog udruženja za srce) ili Vam je rečeno da je funkcija pumpanja Vašeg srca jako smanjena, Vaš liječnik može odlučiti je li Kolhicin AGEPHA Pharma neprikladan za Vas.

Kolhicin AGEPHA Pharma može uzrokovati nuspojave koje zahvaćaju živce i mišiće (neuromuskularne), kao i razgradnju mišića koja često dovodi do oštećenja bubrega (rabdomioliza). Bolesnici se trebaju obratiti svojem liječniku ako razviju relevantne simptome kao što su bol u mišićima, osjetljivost na dodir, tamno obojena mokraća.

Djeca i adolescenti

Kolhicin AGEPHA Pharma ne smije se primjenjivati u djece ili adolescenata.

Drugi lijekovi i Kolhicin AGEPHA Pharma

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Sljedeći lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava lijeka Kolhicin AGEPHA Pharma povećanjem količine lijeka Kolhicin AGEPHA Pharma u krvi:

- amprenavir, fosamprenavir (predlijeak amprenavira) (*koriste se za liječenje infekcije HIV-om*)
- aprepitant (*koristi se za liječenje mučnine i povraćanja*)
- diltiazem, verapamil (*koriste se za liječenje visokog krvnog tlaka*)
- eritromicin (*koristi se za liječenje bakterijskih infekcija*)

- flukonazol (*koristi se za liječenje gljivičnih infekcija*)
- atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin (*koriste se za liječenje visokog kolesterola*)
- fibrati, gemfibrozil (*koriste se za liječenje visokih triglicerida/kolesterola*)
- digoksin (*koristi se za liječenje nepravilnih otkucaja srca i abnormalnog srčanog ritma*)
- noretindron/etinilestradiol (*koristi se za sprječavanje trudnoće*).

Nemojte uzimati lijek Kolhicin AGEPHA Pharma sa sljedećim snažnim inhibitorima enzima CYP3A4 i P-glikoproteina jer su kontraindicirani:

- klaritromicin, telitromicin (*koriste se za liječenje bakterijskih infekcija*)
- itraconazol, ketokonazol (*koriste se za liječenje gljivičnih infekcija*)
- atazanavir, darunavir/ritonavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir/ritonavir (*koriste se za liječenje infekcije HIV-om*)
- ciklosporin (*koristi se za sprječavanje odbacivanja organa / liječenje imunoloških stanja*)
- nefazodon (*koristi se za liječenje depresije*)
- ranolazin (*koristi se za liječenje boli u prsnoj koži / angine*)

Kolhicin AGEPHA Pharma s hranom i pićem

Izbjegavajte konzumiranje grejpa ili soka od grejpa dok uzimate Kolhicin AGEPHA Pharma. To može povećati izgleda za pojavu ozbiljnih nuspojava.

Žene u reproduktivnoj dobi i muškarci

Ovaj lijek utječe na diobu stanica i može imati učinak na nerođeno dijete u slučaju začeća tijekom liječenja. Stoga žene reproduktivne dobi trebaju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom uzimanja lijeka Kolhicin AGEPHA Pharma i još najmanje mjesec dana nakon prestanka liječenja. Muški bolesnici ne smiju začeti dijete tijekom i još najmanje 3 mjeseca nakon završetka terapije kolhicinom.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Ovaj lijek utječe na diobu stanica i poznato je da u ljudi prolazi kroz posteljicu. Dostupni podaci ne pokazuju nikakav rizik za nerođeno dijete, ali zabilježeni su slučajevi genetskih abnormalnosti, uključujući Downov sindrom, povezani s kolhicinom, iako taj rizik nije potvrđen u ispitivanjima. Stoga se Kolhicin AGEPHA Pharma ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene zahtijeva liječenje kolhicinom.

Dojenje

Djelatna tvar lijeka Kolhicin AGEPHA Pharma, kolhicin, izlučuje se u majčino mlijeko. Ako dojite, obratite se svojem liječniku za savjet prije uzimanja lijeka Kolhicin AGEPHA Pharma. Vaš će liječnik odlučiti trebate li prekinuti dojenje.

Plodnost

Ako planirate imati djecu, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom prije početka liječenja lijekom Kolhicin AGEPHA Pharma.

Upravljanje vozilima i strojevima

Kolhicin ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Kolhicin AGEPHA Pharma sadrži laktozu

Kolhicin AGEPHA Pharma sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja lijeka Kolhicin AGEPHA Pharma.

3. Kako uzimati Kolhicin AGEPHA Pharma

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je 0,5 mg jedanput na dan. Kolhicin AGEPHA Pharma može se uzimati s hranom ili bez nje.

Nemojte mijenjati dozu ili prestati uzimati Kolhicin AGEPHA Pharma bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

Lijek Kolhicin AGEPHA Pharma dostupan je u obliku tableta koje se uzimaju kroz usta.

Ako uzmete više lijeka Kolhicin AGEPHA Pharma nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Kolhicin AGEPHA Pharma nego što ste trebali, odmah se obratite svom liječniku ili otidite u hitnu službu najbliže bolnice. Sa sobom ponesite ovu uputu i sve preostale tablete kako biste liječniku mogli pokazati što ste uzeli.

Pri previsokoj dozi Kolhicin AGEPHA Pharma može uzrokovati ozbiljne nuspojave koje mogu biti opasne za život. Rani simptomi predoziranja (koji se pojavljuju u prosjeku nakon 3 sata, ali mogu i kasnije) mogu uključivati mučninu, povraćanje, bol u želucu, krvavi proljev i nizak krvni tlak.

Ako ste zaboravili uzeti Kolhicin AGEPHA Pharma

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako zaboravite uzeti dozu i blizu je vrijeme za sljedeću, nemojte uopće uzeti propuštenu dozu i nastavite s propisanim režimom doziranja.

Propuštenu dozu uzmite čim se sjetite samo ako ima dovoljno vremena do sljedeće doze.

Uvijek provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako prestanete uzimati Kolhicin AGEPHA Pharma

Ako iznenada prestanete uzimati ovaj lijek, mogu se ponovno pojaviti simptomi koje ste imali prije početka liječenja. Uvijek se obratite svom liječniku ako razmišljate o prestanku uzimanja kolhicina.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Prestanite uzimati Kolhicin AGEPHA Pharma i odmah se obratite liječniku ili otidite u hitnu službu najbliže bolnice ako primijetite sljedeće nuspojave.

Znakovi predoziranja ili ozbiljne toksičnosti

Teški ili dugotrajni proljev, mučnina, povraćanje ili bol u trbuhu mogu biti rani znakovi predoziranja kolhicinom, što može biti ozbiljno ili opasno po život.

Problemi s mišićima

Bol u mišićima, osjetljivost na dodir ili slabost mišića, posebno ako se usto ne osjećate dobro, imate vrućicu ili primijetite tamnu ili crvenkastosmeđu mokraću. To mogu biti znakovi rabdomiolize (ozbiljne razgradnje mišića koja može dovesti do oštećenja bubrega).

Bol u mišićima, osjetljivost na dodir ili slabost – rijetko (može se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)
Rabdomioliza – nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Poremećaji krvi

Simptomi kao što su neuobičajene modrice ili krvarenje, česte infekcije praćene vrućicom, grlobolja ili čirevi u ustima, neuobičajen umor, blijeda koža ili nedostatak zraka. To mogu biti znakovi ozbiljnih problema s krvlju, kao što su niske razine krvnih stanica (uključujući leukopeniju, neutropeniju, trombocitopeniju, pancitopeniju ili druge poremećaje koštane srži).

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

Druge nuspojave

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- proljev
- mučnina

često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- povraćanje
- bol ili nelagoda u trbuhu

manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- infekcija pluća (upala pluća)
- povišeni jetreni enzimi (transaminaze)
- krvarenje unutar lubanje (intrakranijalno krvarenje)

rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- bol u mišićima (mialgija)

nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- bolest mišića (miopatija)
- teško oštećenje mišića (rabdomioliza)
- niske razine krvnih stanica (uključujući neutropeniju, leukopeniju, trombocitopeniju, pancitopeniju)
- depresija koštane srži (smanjena proizvodnja krvnih stanica).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Kolhicin AGEPHA Pharma

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kolhicin AGEPHA Pharma sadrži

- Djelatna tvar je kolhicin. Jedna tableta sadrži 0,5 mg kolhicina.
- Ostale pomoćne tvari su želatina, laktoza hidrat, magnezijev stearat, krumpirov škrob i talk.

Kako Kolhicin AGEPHA Pharma izgleda i sadržaj pakiranja

Tablete Kolhicin AGEPHA Pharma bijele su do blijedožute, okrugle, bikonveksne tablete s utisnutom oznakom „L1” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani (promjera približno 6,0 mm i debljine približno 3,1 mm) pakirane u blister pakiranje od Alu/PVC-a (30 tableta).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<https://www.ema.europa.eu>.