

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 0,5 mg af kolsísíni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 88,87 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvítar til ljósgular, kringlóttar, tvíkúptar töflur, merktar með „L1“ öðrum megin og sléttar hinum megin (u.þ.b. 6,0 mm í þvermál, u.þ.b. 3,1 mm þykkt).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Colchicine AGEPHA Pharma er ætlað til að fyrirbyggja blóðsega af völdum æðakölkunar hjá fullorðnum sjúklingum með kransæðasjúkdóm sem hefur verið stöðugur í að minnsta kosti 6 mánuði.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur er 0,5 mg af kolsísíni einu sinni á dag. Hámarks dagsskammtur er 0,5 mg. Ekki má fara yfir ráðlagðan hámarksskammt. Upphafleg klínísk einkenni slíkrar ofskömmtnar eru meðal annars truflanir í meltingarvegi eins og niðurgangur, ógleði og uppköst (sjá kafla 4.4).

Ef skammtur af kolsísíni gleymist skal taka hann eins fljótt og auðið er og sjúklingurinn ætti þá að halda áfram að taka lyfið eins og venjulega. Ef skammti er sleppt á sjúklingurinn ekki að tvöfalda næsta skammt.

Lengd meðferðar:

Kolsísín má nota á öruggan hátt í allt að 28 mánuði.

Aldraðir

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta. Klínískar rannsóknir náðu til aldraðra sjúklinga (≥ 65 ára); hins vegar voru mjög aldraðir sjúklingar (≥ 75 ára) hlutfallslega fáir. Fyrirliggjandi gögn benda ekki til klínískt marktæks aldurstengds munar á öryggi eða verkun. Þar sem skert nýrnastarfsemi, fylgisjúkdómar og notkun annarra lyfja eru algengari hjá öldruðum sjúklingum, skal gæta varúðar við notkun kolsísíns hjá þessum hópi.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt minnkaða (eGFR 60-89 ml/mín.) eða eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR ≥ 90 ml/mín.).

Fylgjast skal náið með aukaverkunum kolsísíns hjá sjúklingum með væga til miðlungs mikið skerta nýrnastarfsemi með eGFR ≥ 50 ml/mín. Notkun kolsísíns er hins vegar frábending hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 50 ml/mín) (sjá kafla 4.3).

Skert lifrarstarfsemi

Fylgjast skal náið aukaverkunum kolsísins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Kolsísín er ekki ætlað sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C).

Börn

Notkun kolsísins á ekki við hjá börnum við ábendingunni um forvarnir gegn blóðsega af völdum æðakölkunar hjá fullorðnum sjúklingum með kransæðasjúkdóm sem hefur verið stöðugur í að minnsta kosti 6 mánuði.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Töfluna skal gleypa með glasi af vatni.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Samhliða gjöf með öflugum CYP3A4 hemlum eða P-glýkópróteínhemlum.
- Sjúklingar með fyrirbyggjandi blóðtruflanir.
- Sjúklingar með nýrnastarfsemi (eGFR <50 ml/mín).
- Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mikilvæg viðvörðun

Kolsísín hefur þröngan læknanlegan stuðul, sem veldur verulegri hættu á alvarlegri ofskömmun. Ekki má fara yfir ráðlagðan hámarksskammt. Upphafleg klínísk einkenni slíkrar ofskömmunar eru meðal annars truflanir í meltingarvegi eins og niðurgangur, ógleði og uppköst. Eftir því hversu stór skammtur er tekinn getur mögulega komið fram bilun í mörgum líffærum, sem hefur áhrif á ýmis kerfi, þar á meðal öndunarferi, hjarta- og æðakerfi, blóðkerfi og taugakerfi. Fræða skyldi sjúklinga um þessi einkenni mögulegrar ofskömmunar, sem geta einnig komið fram ef milliverkanir eru hunsaðar. Í þessu tilviki ætti að íhuga að minnka skammt eða hætta meðferð. Vinsamlegast sjáið kafla 4.4, 4.5, 4.8 og 4.9 í þessari samantekt á eiginleikum lyfsins.

Geymið lyfið þar sem aðrir ná ekki til, bæði fyrir og eftir notkun.

Hjarta- og æðakerfi

Notkun kolsísins hjá sjúklingum með hjartabilun af III. eða IV. flokki samkvæmt NYHA (New York Heart Association) og útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) undir 35% er ekki studd af klínískum gögnum um verkun og öryggi. Því er ráðlagt að gæta varúðar þegar meðferð með kolsísíni er íhuguð hjá þessum hópi. Heilbrigðisstarfsmenn ættu að meta vandlega hugsanlegan ávinning og áhættu fyrir hvern einstakling. Sjá upplýsingar um aðra hópa sem útilokaðir voru frá LoDoCo2 rannsókninni í kafla 5.1.

Blóðmeini

Kolsísín getur valdið mergbælingu, hvítfrumnafeð, kyrningafeð, blóðflagnafeð, blóðfrumnafeð og vanmyndunarblóðleysi, sem getur verið lífshættulegt eða banvænt (sjá kafla 4.3 og 4.8). Einkenni frá meltingarvegi eru oft fyrsta merki um eitrun af völdum kolsísins, þannig að ný einkenni ættu að kalla á mat á eitrun. Samhliða notkun lyfja sem draga úr umbroti kolsísins eða skert lifrar- eða nýrnastarfsemi auka hættuna á blóðmeini.

Notkun kolsísins er frábending hjá sjúklingum með undirliggjandi blóðmeini, skerta nýrnastarfsemi (eGFR <50 ml/mín.) eða alvarlega lifrabilun, og samhliða notkun öflugra CYP3A4 hemla eða P-glýkópróteínhemla (sjá kafla 4.3). Forðast skal samhliða notkun meðalöflugra CYP3A4 hemla og kolsísins hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir aukinni altækri útsetningu fyrir kolsísíni (sjá kafla 4.5).

Fylgjast skal með eiturverkunum kolsísins hjá sjúklingum með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi á hvaða stigi sem er.

Tauga- og vöðvaeitrun

Kolsísinn getur valdið tauga- og vöðvaeitrun og rákvöðvalýsu. Samhliða notkun lyfja sem draga úr umbrotum kolsísins eða skert lifrar- eða nýrnastarfsemi auka hættuna á eituráhrifum á taugar og vöðva.

Ef sjúklingur fær einkenni tauga- og vöðvaeitrunar skal hætta notkun kolsísins, rannsaka aðrar orsakir og meðhöndla á viðeigandi hátt. Samhliða notkun kolsísins og HMG CoA redúktasahemla, svo sem atorvastatíns, rósuvastatíns, simvastatíns og annarra blóðfitulækkandi lyfja, gemfibrózíls, fibrata og dígoxíns, getur aukið hættuna á vöðvakvilla (sjá kafla 4.5).

Fylgjast skal náið með aukaverkunum kolsísins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á hvaða stigi sem er. Vitað er að kolsísinn skilst út um nýru og miðlungs til alvarleg skerðing nýrnastarfsemi hefur verið tengd við eituráhrif kolsísins. Úthreinsun kolsísins og umbrotsefna þess úr þvagi getur verið minnkuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Fylgjast skal náið með aukaverkunum kolsísins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi á hvaða stigi sem er. Kolsísinn brotnar aðallega niður í lifur og alvarleg skerðing á lifrarstarfsemi hefur verið tengd við eiturverkanir af völdum kolsísins. Dregið getur verulega úr útskilnaði um lifur og helmingunartími í plasma lengst hjá sjúklingum með langvinna skerðingu á lifrarstarfsemi.

Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir karla og kvenna

Í ljósi verkunarmáta kolsísins (sjá kafla 5.3) skulukonur á barneignaraldri nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á notkun kolsísins stendur og í allt að einn mánuð eftir að meðferð lýkur. Karlkyns sjúklingar ættu ekki að geta börn meðan á meðferð með kolsísini stendur og í allt að 3 mánuði eftir síðasta skammt meðferðar.

Gæta skal varúðar við ávísun kolsísins fyrir konur sem nota getnaðarvarnartöflur og fylgjast skal með aukaverkunum.

Byggt á forklinískum niðurstöðum um eituráhrif á æxlun og verkunarmáta kolsísins, er mælt með viðeigandi getnaðarvörnum meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.6).

Hjálparefni (laktósi)

Sjúklingar með sjaldgæfa arfgenga galla eins og galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásög ættu ekki að taka þetta lyf.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Alvarlegar lyfjamilliverkanir

Samhliða gjöf kolsísins og öflugra P-gp hemla og/eða öflugra CYP3A4 hemla eykur útsetningu fyrir kolsísini, sem getur leitt til eiturverkana af völdum kolsísins, þ.m.t. dauðsfalla. Slík samhliða notkun er frábending (sjá kafla 4.3 og kafla 4.5, töflu 1).

Milliverkanir kolsísins við önnur lyf hafa ekki verið rannsakaðar, en gögn og upplýsingar sem eru aðgengileg almenningi varðandi mögulegar milliverkanir kolsísins eru settar fram hér. Kolsísinn er hvarfefni útlæðisferjunnar P-glýkópróeíns (P-gp). Af þeim cytókróm P450 ensímum sem voru prófuð, var CYP3A4 aðallega tengt niðurbroti kolsísins. Ef kolsísinn er gefið samhliða lyfjum sem hamla P-gp, sem hamla flest einnig CYP3A4, er líklegt að þéttni kolsísins aukist.

Læknar skulu ganga úr skugga um að kolsísinn meðferð sé viðeigandi fyrir hvern sjúkling og vera vakandi fyrir teiknum og einkennum eiturverkana sem tengjast aukinni útsetningu fyrir kolsísini vegna

milliverkana við önnur lyf. Meta skal teikn og einkenni kolsísíneitrunar tafarlaust og ef grunur leikur á eitrun skal íhuga að gera hlé á eða hætta notkun kolsísíns.

Lyfin sem talin eru upp í töflu 1 hér að neðan eru byggð á birtum tilfellum eða rannsóknum á milliverkunum lyfja, eða mögulegum milliverkunum vegna væntanlegs umfangs og alvarleika milliverkunarinnar (þ.e. þeim sem hafa verið skilgreind sem frábending).

Tafla 1 Staðfestar eða hugsanlegar milliverkanir lyfja

Samhliða lyfjaflokkur eða fæða	Fyrirliggjandi og væntanleg niðurstaða	Klínísk athugasemd
Öflugir CYP3A4 hemlar: Atazanavír, klaritrómýsín, darúnavír/rítónavír, indínávír, ítrakónazól, ketókónazól, lópínávír/rítónavír, nefazódón, nelfínávír, rítónavír, sakvínávír, telitrómýsín, típranavír/rítónavír	Marktæk hækkun á gildum kolsísíns í plasma hefur sést. Greint hefur verið frá banvænum eituráhrifum af völdum kolsísíns ásamt klaritrómýsín, sem er öflugur CYP3A4 hemill. Á sama hátt er búist við verulegri hækkun á plasmabéttni kolsísíns við notkun annarra öflugra CYP3A4 hemla.	Samhliða notkun kolsísíns og öflugra CYP3A4 hemla er frábending (sjá kafla 4.3).
Miðlungs CYP3A4 hemlar: Amprenavír, aprepitant, diltiazem, erýtrómýsín, flúkónazól, fosamprenavír (forlyf amprenavírs), greipaldinsafi, verapamíl	Marktæk aukning á plasmabéttni kolsísíns hefur sést. Greint hefur verið frá tauga- og vöðvaeitrunvegna milliverkana við diltiazem og verapamíl.	Vegið hugsanlegan ávinning og áhættu og fylgist vandlega með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna eitrunar. Forðist samhliða notkun kolsísíns og miðlungi öflugra CYP3A4 hemla hjá öldruðum sjúklingum og sjúklingum með miðlungi skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.
Öflugir P-gp hemlar: Cýklósporín, ranólazín	Marktæk hækkun á gildum kolsísíns í plasma hefur sést. Greint hefur verið frá banvænum eituráhrifum kolsísíns við notkun cýklósporíns, P-gp hemils. Á sama hátt er búist við verulegri hækkun á plasmabéttni kolsísíns við notkun annarra P-gp hemla.	Samhliða notkun kolsísíns og öflugra P-glykóprótínhemla er frábending (sjá kafla 4.3).
HMG-CoA redúktasahemlar: Atorvastatín, rósuvastatín, simvastatín	Lyfjahvarfafræðilegar og/eða lyfhrifafræðilegar milliverkanir: viðbót eins lyfs við stöðuga langtímameðferð með öðru hefur leitt til vöðvakvilla og rákvöðvalýsu (þar með talið dauðsfalla)	Fylgjast skal vandlega með sjúklingum vegna teikna eða einkenna um vöðvaverki, eymsli eða máttleysi, sérstaklega meðan á upphafsmeðferð stendur; eftirlit með CPK (kreatínfosfókínasa) kemur ekki endilega í veg fyrir alvarlega vöðvakvilla.
Önnur lyf sem lækka blóðfitu: Fíbröt, gemfíbrózíl		
Digitalis-glykósíð: Digoxín		

Milliverkanir við mat og drykk

Sjúklingum er ráðlagt að forðast neyslu greipaldins eða greipaldinsafa með kolsísíni, þar sem það leiðir til aukinnar útsetningar fyrir kolsísíni.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Kolsísín getur haft milliverkanir við getnaðarvarnartöflur eins og noretindrón/etinýlestradíól og valdið aukaverkunum eins og niðurgangi, ógleði, verkjum í efri hluta kviðarhols, köldum svita o.s.frv. Gæta skal varúðar við ávísun kolsísíns fyrir konur sem nota getnaðarvarnartöflur og fylgjast skal með aukaverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri / getnaðarvarnir karla og kvenna

Vegna verkunarmáta kolsísíns, sem truflar myndun örpípla og frumuskiptingu, getur kolsísín haft neikvæð áhrif á kynfrumumyndun (sjá kafla 5.3).

Konur á barneignaraldri ættu að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með kolsísíni stendur og í að minnsta kosti einn mánuð eftir að meðferð lýkur.

Karlkyns sjúklingar ættu ekki að geta börn meðan á meðferð með kolsísíni stendur og í að minnsta kosti þrjá mánuði eftir að meðferð er hætt.

Meðganga

Dýrarannsóknir hafa sýnt að kolsísín hefur eituráhrif á fósturvísi og er vansköpunarvaldandi, í samræmi við lyfjafræðilega virkni þess, þar á meðal áhrif á litningaskiptingu og frumuskiptingu (sjá kafla 5.3).

Fyrirliggjandi gögn fyrir menn, aðallega úr langtímanotkun kolsísíns við arfgengri Miðjarðarhafssótt og öðrum bólgujúkdómum, benda ekki til aukinnar hættu á alvarlegum meðfæddum vansköpunum, fósturláti eða neikvæðum útkomum á meðgöngu þegar kolsísín er notað í meðferðarskömmtum. Hins vegar liggja takmarkaðar upplýsingar fyrir um þungaðar konur með blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta- og æðakerfi.

Sem varúðarráðstöfun ætti ekki að nota kolsísín á meðgöngu nema meðferð sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstagjöf

Kolsísín skilst út í brjóstamjólki. Ungbarn á brjósti getur fengið allt að u.þ.b. 10% af skammti móðurinnar, leiðrétt með tilliti til þyngdar.

Í birtum gögnum hefur ekki verið greint frá aukaverkunum hjá brjóstmylkingum sem hafa verið útsettir fyrir kolsísíni. Á grundvelli lyfjafræðilegs verkunarmáta kolsísíns er þó ekki hægt að útiloka áhættu fyrir ungbörn á brjósti.

Taka þarf ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva kolsísínmeðferð, að teknu tilliti til ávinnings barnsins af brjóstagjöf og ávinnings konunnar af meðferðinni.

Frjósemi

Dýrarannsóknir hafa sýnt að kolsísín getur skert frjósemi bæði hjá körlum og konum, þ.m.t. haft áhrif á sæðismyndun og eggmyndun (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Kolsísín hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanir kolsísins eru truflanir í meltingarvegi. Þetta eru oft fyrstu teikn eitrunar og geta bent til þess að gera þurfi hlé á meðferð. Þessar aukaverkanir eru meðal annars niðurgangur, ógleði, uppköst og kviðverkir eða krampar.

Greint hefur verið frá því að notkun kolsísins valdi tauga- og vöðvaeitrun, sem getur komið fram sem vöðvaverkir eða máttleysi (sjá kafla 4.4). Alvarleg eitúráhrif tengd kolsísini eru meðal annars mergbæling, dreifð blóðstorknun og skert starfsemi nýrna-, lifrar-, blóðrásar- og miðtaugakerfis.

Tafla yfir aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum, töldum eftir líffærakerfi og tíðni, við langtímanotkun kolsísins við öðrum ábendingum.

Tíðnin er ekki þekkt nema hún sé talin undir einum af eftirfarandi flokkum:

Mjög algengar: ($\geq 1/10$)

Algengar: ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar: ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar: ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir: ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla út frá fyrirliggjandi gögnum)

Tafla 2: Listi yfir aukaverkanir

Líffærakerfi	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sjaldgæf	Lungnabólga
Blóð og eitlar	Ekki þekkt	Daufkyrningafæð
	Ekki þekkt	Hvítfrumnafæð
	Ekki þekkt	Blóðflagnafæð
	Ekki þekkt	Blóðfrumnafæð / beinmergsbæling
Æðar	Sjaldgæf	Innanheilablæðing
Meltingarfæri	Mjög algeng	Niðurgangur
	Mjög algeng	Ógleði
	Algeng	Uppköst
	Algeng	Kviðverkir / óþægindi í kvið
Lifur og gall	Sjaldgæf	Hækkaðir transamínasar
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög sjaldgæf	Vöðvabólga
	Ekki þekkt	Vöðvakvilli
	Ekki þekkt	Rákvöðvalýsa

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Bráð ofskömmtnun yfir 0,5 mg/kg (35 mg fyrir 70 kg fullorðinn einstakling) er venjulega banvæn. Greint hefur verið frá dauðsföllum eftir aðeins 7 mg skammta.

Einkenni ofskömmtnunar

Kolsísíneitrun kemur fram í þremur fösúm sem skarast yfirleitt. Fyrsta stig bráðrar kolsísíneitrunar kemur yfirleitt fram innan 24 klst. frá inntöku og felur í sér einkenni frá meltingarvegi svo sem kviðverki, ógleði, uppköst og niðurgang, og verulegt vökvatap sem leiðir til blóðrúmmálsskerðingar. Útlæg hvítfrumnafjölgun hefur einnig komið fram. Annað stigið þróast 24 til 72 klst. eftir inntöku og einkennist af fjölliðfærabilun. Dauðsfall orsakast oftast af öndunarbælingu og bilun í hjarta- og æðakerfi. Hvítfrumnafjölgun getur komið fram í kjölfar bata, um það bil viku eftir fyrstu inntöku.

Meðferð

Ekkert sértækt mótefni er þekkt. Reyna skal að losna við eitufefni með magaskolun og síðan gjöf lyfjakola innan 1-2 klukkustunda frá inntöku. Kolsísín skilst ekki út á áhrifaríkan hátt með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þvagsýrugigtarlyf, lyf án áhrifa á umbrot þvagsýru, ATC-flokkur: M04AC01.

Verkunarháttur

Verkunarháttur kolsísíns við að fyrirbyggja alvarlega hjarta- og æðasjúkdóma er ekki þekktur. Talið er að kolsísín virki gegn bólgusvörun með því að mögulega hamla flutningi kyrningafrumna á bólgusvæðið og með milliverkunum við örpíplur, sem saman gætu stuðlað að því að koma í veg fyrir hjarta- og æðasjúkdóma.

Kolsísín er bólgueyðandi lyf sem hamlar myndun örpípla og hefur áhrif á bólguferla sem tengjast æðakölkun, þar á meðal virkjun dauðkyrninga og NLRP3 bólguagnarinnar (inflammasome). Með þessum leiðum dregur kolsísín úr æðabólgu, sem stuðlar að því að hætta á hjarta- og æðasjúkdómum sé enn til staðar þrátt fyrir bestu hefðbundnu meðferð.

Lyfhrif

Lyfhrif kolsísíns við að fyrirbyggja hjarta- og æðatilvik vegna blóðþurrðar eru ekki að fullu þekkt; þó hefur verið sýnt fram á að kolsísín hefur hjartaverndandi og bólgueyðandi áhrif og dregur úr æðakölkuní nokkrum dýralíkönunum *in vivo* og getur stöðvað æðakölkun með því að draga úr bólguvirkni og álagi vegna fituútfellinga. Jákvað áhrif daglegrar meðferðar með 0,5 mg af kolsísíni á fituútfellingar, óháð verulegri lækkun á lágbéttnifitupróttinum eða aukningu á statínum í stórum skömmtum, hafa komið fram hjá sjúklingum eftir brátt kransæðaheilkenni. Lyfhrif sem hafa verið staðfest (t.d. áhrif á efnaskipti þvagsýru) koma ekki fram við ráðlagðan skammt af lyfinu.

Klínísk Verkun og öryggi

LoDoCo2 (ACTRN12614000093684) var slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með langvinnan, stöðugan kransæðasjúkdóm. Alls voru 5.522 sjúklingar skráðir í rannsóknina, þar af 2.762 í hópinn sem fékk kolsísín og 2.760 í lyfleysuhópinn, sem fengu eftirfylgni að miðgildi eftir 28,6 mánuði.

Sjúklingum var aðeins slembiraðað eftir að hafa lokið 30 daga opnu innleiðingartímabili með lágskammta kolsísíni, þar sem sjúklingar með óþol fyrir kolsísíni voru útilokaðir frá slembivalinu. Sjúklingarnir þurftu að þola kolsísín á aðlögunartímabili fyrir slembiröðun áður en þeir tóku þátt í rannsókninni.

Gjaldgengir sjúklingar voru fullorðnir með staðfestan kransæðasjúkdóm sem staðfestur var með kransæðamyndatöku með inngripi, tölvusneiðmyndatöku af kransæðum eða kalsíumgildi í kransæðum upp á að minnsta kosti 400 Agatston-einingar, sem höfðu verið klínískt stöðugir í að minnsta kosti

6 mánuði. Sjúklingar með miðlungs til alvarlega skerta nýrnastarfsemi, alvarlega hjartabilun, alvarlegan lokusjúkdóm eða þekkt óþol fyrir kolsísíni voru útilokaðir.

Grunnlínueinkenni voru almennt jöfn milli meðferðarhópanna. Meðalaldur rannsóknarhópsins var um 66 ár og meirihluti sjúklinganna voru karlar. Flestir þátttakendur voru með staðfesta áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma og fengu hefðbundna fyrirbyggjandi meðferð, þar á meðal blóðfitulækkandi lyf og blóðflöguhemjandi meðferð.

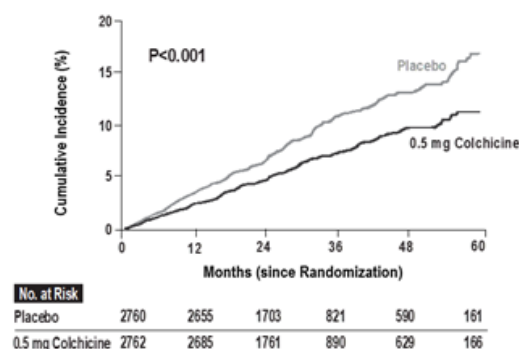
Aðalendapunktur verkunar var tíminn fram að fyrsta tilviki af samsettu dauðsfalli vegna hjarta- og æðasjúkdóma, sjálfkomnu hjartadrep, blóðþurrðarslagi eða enduræðunaraðgerð í kransæðum vegna blóðþurrðar.

Meðferð með kolsísíni minnkaði marktækt hættuna á samsettum hjarta- og æðatilvikum í aðalendapunktinum samanborið við lyfleysu (áhættuhlutfall [HR] 0,69; 95% öryggisbil [CI] 0,57–0,83; $p < 0,001$), sem samsvarar u.þ.b. 31% hlutfallslegri áhættuminnkun.

Túlkun á niðurstöðum um virkni er háð nokkrum takmörkunum. Í LoDoCo2 hófu sjúklingar aðeins slembivalið stig eftir að hafa lokið 30 daga opnu innleiðslutímabili með kolsísíni, þar sem sjúklingar með óþol í upphafi voru útilokaðir. Rannsóknarhópurinn innihélt ekki sjúklinga með miðlungs til alvarlega skerta nýrnastarfsemi, alvarlega hjartabilun og aðra hættulega sjúkdóma, sem gæti dregið úr notagildi niðurstáðanna fyrir þessa hópa. Staðfesting atvika beindist að fyrirfram skilgreindum útkomum varðandi hjarta- og æðakerfi og söfnun öryggisupplýsinga sem ekki tengdust hjarta- og æðasjúkdómum var takmörkuð.

Stuðningsgögn eru tiltæk úr fleiri slembiröðuðum rannsóknum og safngreiningum á hjarta- og æðasjúkdómum vegna æðakölkunar. Niðurstöður úr hjarta- og æðarannsóknum eru þó misvísandi, sérstaklega milli sjúklinga með stöðugan kransæðasjúkdóm og sjúklinga með brátt hjartadrep. Í CLEAR SYNERGY/OASIS-9, stórri, slembiraðaðri rannsókn á sjúklingum sem fengu meðferð stuttu eftir brátt hjartadrep, dróg kolsísín ekki marktækt úr samsetta aðalendapunkti hjarta- og æðakerfis. Túlkun þessarar rannsóknar er frábrugðin rannsóknum á stöðugum kransæðasjúkdómum vegna mismunandi þýðis, tímasetningar upphafsmeðferðar eftir brátt hjartadrep, bakgrunnsmeðferðar með bráðameðhöndlun, atriða varðandi meðferðarheldni og framkvæmd rannsókna á meðan COVID-19 faraldrinum stóð.

Því hefur klínískur ávinningur af kolsísíni fyrst og fremst verið staðfestur hjá sjúklingum með stöðugan kransæðasjúkdóm.



Mynd 1: Uppsöfnuð tíðni aðalendapunkts í LoDoCo2-rannsókninni

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir voru gerðar á heilbrigðum karlkyns einstaklingum á aldrinum 18–45 ára með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 18,50–30,00 kg/m² (N = 55 í hverri rannsókn) bæði fastandi og með fæðu.

Frásög

Inntaka kolsísins fer í gegnum lifrar-þarmahringrás. Hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum frásogast kolsísinn þegar það tekið inn og nær meðal $C_{\max}$ 2,1 ng/ml á um það bil 1 klukkustund eftir að stakur skammtur er gefinn á fastandi maga.

Greint hefur verið frá því að meðaltal nýtingar sé u.þ.b. 45%.

Áhrif matar

Þegar kolsísinn var gefið með eða eftir fituríka og kaloríuríka máltíð í rannsókn á aðgengi, sýndu niðurstöðurnar engin marktæk áhrif fæðu. Kolsísinn má gefa með eða án fæðu.

Meðalhámarksplasmaþéttni kolsísins með fæðu reyndist vera 1,8 ng/ml á um það bil 1,75 klukkustund.

Dreifing

Meðaldreifingarrúmmál hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum er um það bil 1300 lítrar.

Binding kolsísins við prótein í sermi er $39 \pm 5\%$, aðallega við albúmín, óháð styrk. Eftir endurupptöku fjarlægist það hratt úr plasma og dreifist til ýmissa vefja. Kolsísinn finnst í mikilli þéttni í hvítfrumum, nýrum, lifur og milta. Kolsísinn fer yfir fylgju. Kolsísinn berst einnig í brjóstamjólk. Kolsísinn getur einnig farið yfir blóð-heilaþröskuldinn og safnast fyrir í heilanum, sem inniheldur mikið magn af tubúlíni.

Umbrot

Kolsísinn afmetýlerast í tvö aðal umbrotsefni, 2-O-demetylkolkísín og 3-O-demetylkolkísín (2- og 3-DMC, talið í sömu röð) og eitt minniháttar umbrotsefni, 10-O-demetylkolkísín (einnig þekkt sem kolsísinn). Rannsóknir *in vitro* með notkun netbóla úr lifur manna hafa sýnt að CYP3A4 á þátt í umbrotum kolsísins í 2- og 3-DMC. Plasmaþéttni þessara umbrotsefna er (minna en 5% af upprunalega lyfinu).

Brotthvarf

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum ($n=12$) endurheimtust 40 til 65% af 1 mg af kolsísíni til inntöku óbreytt í þvagi. Einnig er talið að lifrar-þarmahringrás og gallútskilnaður gegni hlutverki í útskilnaði kolsísins. Eftir stakan skammt til inntöku, 0,5 mg daglega, er meðal helmingunartími hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum 19 klukkustundir. Kolsísinn er hvarfefni P-gp. Kolsísinn skilst ekki út með blóðskilun.

Skert nýrnastarfsemi

Engin sérstök lyfjahvarfarannsókn hefur verið gerð með kolsísíni hjá sjúklingum með mismunandi mikið skerta nýrnastarfsemi. Í birtri skýrslu er dreifingu og brotthvarfi kolsísins (1 mg) lýst hjá ungum fullorðnum körlum og konum með arfgenga Miðjarðarhafssótt (FMF) sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem krafðist blóðskilunar. Sjúklingar með nýrnabilun á lokastigi (ESRD) voru með 75% lægri úthreinsun kolsísins (0,17 á móti 0,73 l/klst./kg) og lengri helmingunartíma útskilnaðar úr plasma (18,8 klst. á móti 4,4 klukkustundir) samanborið við einstaklinga með FMF og eðlilega nýrnastarfsemi. Í annarri rannsókn fengu 8 heilbrigðir einstaklingar með eðlilega nýrnastarfsemi, 8 einstaklingar hver með væga, miðlungs eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi og 8 einstaklingar með lokastig nýrnasjúkdóms (ESRD) einn 0,6 mg skammt af kolsísíni fyrir og aftur eftir blóðskilun. Niðurstöðurnar sýndu að útsetning fyrir kolsísíni var svipuð hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi, væga skerðingu eða lokastig nýrnabilunar fyrir og meðan á blóðskilun stóð (24,7-31,7 ng·klst/ml) en var allt að tvöfalt hærri hjá einstaklingum með miðlungs eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (48,9 og 48,0 ng·klst/ml, talið í sömu röð). Mjög lítið magn af kolsísínskammtinum (meðaltal 5,2%) endurheimtist í skilvökva.

Skert lifrarstarfsemi

Engin sérstök lyfjahvarfarannsókn hefur verið gerð með kolsísíni hjá sjúklingum með mismunandi mikið skerta lifrarstarfsemi. Birtar skýrslur um lyfjahvörf kolsísíns í æð hjá sjúklingum með alvarlegan langvinnan lifrarsjúkdóm, sem og hjá þeim sem eru með skorpulífur eða frumkomna gallskorpulífur og eðlilega nýrnastarfsemi benda til mikils breytileika milli sjúklinga. Hjá sumum einstaklingum með væga til miðlungsmikla skorpulífur er úthreinsun kolsísíns marktækt minnkuð og helmingunartími í plasma lengdur samanborið við heilbrigða einstaklinga. Hjá einstaklingum með frumkomna gallskorpulífur sást engin samkvæm leitni. Engar lyfjahvarfafræðilegar upplýsingar eru tiltækar fyrir sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C).

Börn

Engar upplýsingar um lyfjahvörf eru tiltækar hjá börnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Almenn eiturefnafræði

Engar almennar rannsóknir á eiturverkunum hafa verið gerðar á kolsísíni, en þó hafa engir sérstakir áhættuþættir varðandi lyfjafræðilegt öryggi komið fram umfram þá sem rekja má til þekktra lyfhrifa kolsísíns. Sérhver ofskömmun af kolsísíni er mögulega banvæn. Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta komu skammtaháðar aukaverkanir aðallega fram í vefjum sem fjölga sér hratt, þ.m.t. í meltingarvegi, beinmerg, eitlum og æxlunarfærum, og greint var frá tegundarsértækri næmi.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Samkvæmt niðurstöðum tveggja ára rannsókna á músum og rottum sýndi kolsísín engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif við inntöku skammta allt að 3 mg/kg/dag hjá músum og 2 mg/kg/dag hjá rottum, sem samsvarar útsetningu sem er um það bil 29 og 38 sinnum meiri en ráðlagður skammtur fyrir menn sem er 0,5 mg miðað við mg/m².

Eiturverkun á erfðæfni

Kolsísín reyndist neikvætt fyrir stökkbreytingar í bakteríuprófi fyrir öfuga stökkbreytingu. Í litningafrávikaprófi í ræktuðum hvítum blóðkornum úr mönnum leiddi meðferð með kolsísíni til myndunar örkjarna. Þar sem birtar rannsóknir hafa sýnt að kolsísín veldur mislitnun úr ferli aðskilnaðarleysis við mítösu án breytinga á uppbyggingu DNA, er kolsísín ekki talið valda litningaskemmdum, þótt örkjarni myndist.

Eitiráhrif á æxlun og þroska

Birtar forklínískar rannsóknir sýndu að röskun á myndun örpípla af völdum kolsísíns hefur áhrif á meiösu og mítösu. Í frjósemisrannsóknum var einnig greint frá óeðlilegri formgerð sæðisfrumna og fækkun sæðisfrumna hjá körlum, og truflun á gegnferð sæðisfrumna, annarri meiösu skiptingu og eðlilegum klofningi hjá konum þegar þær voru útsettar fyrir kolsísíni. Þar að auki benda birtar dýrarannsóknir til þess að kolsísín valdi eituréhrifum á fósturvísi og breyttum þroska eftir fæðingu við útsetningu innan eða yfir klínískum lækningalegum skömmtum.

Kolsísín truflar myndun örpípla og starfsemi mítósuspólu, sem leiðir til hömlunar á frumuskiptingu. Í dýrarannsóknum hafði kolsísín eituréhrif á fósturvísi og vansköpunarvaldandi áhrif og olli litningafrávikum, litningagalla og skertum þroska fósturvísis. Aukaverkanir á frjósemi komu fram hjá bæði karlkyns og kvenkyns dýrum, þar á meðal skert sæðismyndun, áhrif á þroska eggfrumna og hreiðrun. Þessi áhrif voru skammtaháð og tengdust tímasetningu útsetningar. Hjá mönnum hefur verið greint frá tilfellum afturkræfs sæðisfráviks og sæðisleysis meðan á meðferð með kolsísíni stendur. Orsakasamband hefur ekki verið endanlega staðfest.

Þó að þessar niðurstöður veki upp fræðilegar áhyggjur af eituréhrifum á æxlun hjá mönnum, hefur víðtæk klínísk reynsla af notkun kolsísíns í meðferðarskömmtum ekki gefið samkvæm merki um aukna hættu á meðfæddum vansköpunum eða varanlegri ófrjósemi. Engu að síður, vegna verkunarháttar og forklínískra niðurstaðna, er mælt með notkun getnaðarvarna (sjá kafla 4.6).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósaeinhýdrat
Gelatín
Kartöflusterkja
Talkúm
Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkning úr áli/PVC (30 töflur).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AGEPHA Pharma s.r.o.
Diaľničná cesta 5
903 01 Senec
Slóvakía
Sími: +421 226 226 032
Netfang: office@agephapharma.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2048/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskyt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja

1. HEITI LYFS

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg töflur
kolsísín

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 0,5 mg af kolsísíni

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat, gelatín, kartöflusterkju, talkúm, magnesíumsterat

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tafla
30 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP.:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AGEPHA Pharma s.r.o.
Diaľničná cesta 5
SK-903 01 Senec
Slóvakia

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/26/2048/001

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Colchicine AGEPHA Pharma

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM**Þynnur****1. HEITI LYFS**

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg töflur
kolsísín

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

AGEPHA Pharma s.r.o.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA**6. ANNAD**

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg töflur kolsísín

Mikilvæg viðvörðun!

Niðurgangur (fljótandi hægðir oftast en þrisvar á dag) meðan á meðferð stendur, hvort sem ógleði og uppköst koma fram eða ekki, geta verið fyrstu merki um ofskömmtnun, sem getur verið alvarleg. Ef þú tekur eftir þessum einkennum skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn, sem gæti minnkað skammtinn eða stöðvað meðferð með kolsísíni.

Takið ekki meira en ráðlagðan skammt. Ofskömmtnun getur valdið alvarlegri, sársaukafullri og óafturkræfri eitrun.

Sjá kafla 2, 3 og 4 í fylgiseðlinum.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkennum sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Colchicine AGEPHA Pharma og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Colchicine AGEPHA Pharma
3. Hvernig nota á Colchicine AGEPHA Pharma
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Colchicine AGEPHA Pharma
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Colchicine AGEPHA Pharma og við hverju það er notað

Colchicine AGEPHA Pharma inniheldur kolsísín sem er notað hjá fullorðnum með hjartasjúkdóm (sem hefur verið stöðugur í að minnsta kosti 6 mánuði) af völdum þrengingar eða stíflu í æðum sem flytja blóð til hjartavöðvans (kransæðasjúkdóm) sem er stöðugur til að draga úr hættu á:

- hjartaáfalli,
- heilablóðfalli af völdum stíflu í blóðflæði til hluta heilans (blóðþurrðarslag),
- þörf á aðgerðum til að endurheimta blóðflæði til hjartans þegar minnkað súrefnisflæði til hjartavöðvans veldur einkennum (blóðþurrðarknúin kransæðavíkkun),
- og dauða af völdum hjarta- eða æðasjúkdóma.

Það er notað ásamt hefðbundnum meðferðum.

Verkunarmáti virka efnisins í Colchicine AGEPHA Pharma, kolsísíns, er ekki að fullu þekktur. Þó er talið að það dragi úr bólgu með því að takmarka flutning ákveðinna hvítra blóðkorna á bólgusvæði og með því að trufla losun bólguvaldandi efna innan þessara frumna. Þetta er talið koma í veg fyrir skemmdir á hjarta og æðum.

2. Áður en byrjað er að nota Colchicine AGEPHA Pharma

Ekki má nota Colchicine AGEPHA Pharma

- Ef þú ert með ofnæmi fyrir kolsísíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú ert með alvarleg nýrna- eða lifrivarvandamál.

- Ef þú ert með blóðvandamál
- Ef þú tekur ákveðin lyf sem kallast öflugir CYP3A4 hemlar eða P-glýkópróteinhemlar:
 - Atazanavir, Darunavir/Ritonavir, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir/Ritonavir (*notuð til að meðhöndla HIV sýkingar*)
 - Ítrakonasól, ketókónasól (*notuð við sveppasýkingum*)
 - Klaritrómýsín, telitrómýsín (*notuð við bakteríusýkingum*)
 - Nefazodon (*notað við þunglyndi*)
 - Cýklósporín (*notað til að koma í veg fyrir höfnun líffæra / meðhöndla ónæmissjúkdóma*)
 - Ranólazín (*notað við brjóstverkjum / hjartaöng*)

Spyrðu heilbrigðisstarfsmanninn ef þú ert ekki viss. Ef þessi lyf eru tekin samhliða Colchicine AGEPHA Pharma getur það valdið því að magn kolsísíns í líkamanum verði of mikið sem getur valdið lífshættulegum aukaverkunum eða dauða.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Colchicine AGEPHA Pharma er notað ef eitt eða fleiri af eftirfarandi atriðum á við um þig:

- þú ert með lifrar- eða nýrnvandamál;
- þú ert með maga- og þarmavandamál (meltingarvandamál);
- þú ert með alvarlegan blóðsjúkdóm.

Colchicine AGEPHA Pharma getur dregið úr virkni í beinmerg (mergbælingu) sem leiðir til lágs magns blóðkorna, þar á meðal hvítra blóðkorna (hvítfrumnafæð), hvítra blóðkorna sem kallast kyrningafæð (kyrningafæð), blóðflagna, þátta sem hjálpa blóðinu að storkna (blóðflagnafæð), allra gerða blóðkorna (blóðfrumnafæð) og ástands þar sem beinmergurinn getur ekki framleitt blóðfrumur (vanmyndunarblóðleysi). Þetta getur verið lífshættulegt eða banvænt.

Hættu að taka Colchicine AGEPHA Pharma og hafðu strax samband við lækinn ef þú finnur fyrir einhverjum vandamálum sem hafa áhrif á maga eða þarma þar sem þetta eru oft fyrstu merki um aukaverkanir af völdum Colchicine AGEPHA Pharma. Þar á meðal eru:

- ógleði (lasleiki);
- uppköst;
- magaverkir, og;
- niðurgangur (sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- ef þú hefur fengið greiningu um alvarlega hjartabilun (flokkur III eða IV samkvæmt New York Heart Association) eða hefur verið tjáð að dælugeta hjartans sé verulega skert — lækinn gæti ákveðið hvort Colchicine AGEPHA Pharma hentar þér ekki.

Colchicine AGEPHA Pharma getur valdið aukaverkunum sem hafa áhrif á taugar og vöðva (taugavöðva) og niðurbroti vöðva sem oft leiðir til nýraskaða (rákvöðvalýsu). Sjúklingar ættu að hafa samband við lækinn ef þeir fá einkenni sem tengjast sjúkdómnum, svo sem vöðvaverki, eymsli eða dökkt þvag.

Börn og unglingar

Colchicine AGEPHA Pharma skal ekki að nota handa börnum eða unglingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Colchicine AGEPHA Pharma

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Eftirfarandi lyf geta aukið hættuna á aukaverkunum af völdum Colchicine AGEPHA Pharma með því að auka magn Colchicine AGEPHA Pharma í blóði:

- amprenavír, fosamprenavír (forlyf amprenavírs), (*notuð til að meðhöndla HIV sýkingu*)
- aprepitant (*notað við ógleði og uppköstum*)
- diltiazem, verapamíl (*notuð við háþrýstingi*)
- Erýtrómýsín (*notað við bakteríusýkingum*)
- Flúkónazól (*notað við sveppasýkingum*)

- Atorvastatín, rósuvastatín, simvastatín (*notuð við háu kólesteróli*)
- Fíbröt, gemfíbrózíl (*notuð við háu þríglyseríðum/kólesteróli*)
- Digoxin (*notað við óreglulegum hjartslætti og óeðlilegum hjartatakti*)
- Noretindrón/etinýlestradíól (*notað sem getnaðarvarnarlyf til að koma í veg fyrir þungun*)

Taktu ekki Colchicine AGEPHA Pharma með eftirfarandi sterkum CYP3A4 og P-gp hemlum þar sem þeir eru frábending:

- Klaritrómýsín, telitrómýsín (*notuð við bakteríusýkingum*)
- Ítrakonasól, ketókonasól (*notuð við sveppasýkingum*)
- Atazanavir, Darunavir/Ritonavir, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir/Ritonavir (*notuð til að meðhöndla HIV sýkingu*)
- Cýklósporín (*notað til að koma í veg fyrir höfnun líffæra / meðhöndla ónæmissjúkdóma*)
- Nefazodon (*notað við þunglyndi*)
- Ranólazín (*notað við brjóstverkjum / hjartaöng*)

Notkun Colchicine AGEPHA Pharma með mat eða drykk

Forðist að borða greipaldin eða drekka greipaldinsafa á meðan þú tekur Colchicine AGEPHA Pharma. Það getur aukið líkurnar á að fá alvarlegar aukaverkanir.

Konur á barneignaraldri og karlar

Þetta lyf hefur áhrif á frumuskiptingu og gæti haft áhrif á ófætt barn ef getnaður á sér stað meðan á meðferðinni stendur. Þess vegna ættu konur sem geta orðið þungaðar að nota örugga getnaðarvörn meðan þær taka Colchicine AGEPHA Pharma og í að minnsta kosti einn mánuð eftir að meðferð lýkur. Karlkyns sjúklingar ættu ekki að geta barn meðan á kolsísínmeðferð stendur og í að minnsta kosti 3 mánuði eftir að henni lýkur.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga

Lyfið hefur áhrif á frumuskiptingu og er vitað að það fer yfir fylgju hjá mönnum. Fyrirliggjandi gögn benda ekki til neinnar áhættu fyrir ófætt barn, en greint hefur verið frá erfðagalla, þar á meðal Downs-heilkenni, í tengslum við notkun kolsísíns, þó að þessi áhætta hafi ekki verið staðfest í rannsóknum. Því ætti ekki að nota Colchicine AGEPHA Pharma á meðgöngu nema ástand konunnar krefjist meðferðar með kolsísíni.

Brjóstagið

Virka efnið í Colchicine AGEPHA Pharma, kolsísín, berst í brjóstamjólk. Ef þú ert með barn á brjósti skaltu ráðfæra þig við lækinn áður en þú tekur Colchicine AGEPHA Pharma. Læknirinn mun ákveða hvort þú ættir að hætta brjóstagið.

Frjósemi

Ef þú hyggst eignast börn skaltu ræða það við lækinn þinn áður en þú byrjar að taka Colchicine AGEPHA Pharma.

Akstur og notkun véla

Kolsísín hefur engin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Kolsísín AGEPHA Pharma inniheldur laktósa

Kolsísín AGEPHA Pharma inniheldur laktósa. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Colchicine AGEPHA Pharma

Takið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing.

Ráðlagður skammtur er 0,5 mg, tekinn einu sinni á dag. Kolsísín AGEPHA Pharma má taka með eða án fæðu.

Ekki breyta skammtinum eða hætta að taka Colchicine AGEPHA Pharma án þess að ráðfæra þig fyrst við heilbrigðisstarfsmann.

Colchicine AGEPHA Pharma fæst sem töflur sem teknar eru inn um munn.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur meira af Colchicine AGEPHA Pharma en þú átt að taka skaltu hafa samband við lækni eða næsta sjúkrahús eða bráðamóttöku tafarlaust. Taktu fylgiseðilinn og allar töflur sem eru eftir með þér svo þú getir sýnt læknum hvað þú hefur tekið.

Við of stóran skammt getur Colchicine AGEPHA Pharma valdið alvarlegum aukaverkunum sem geta verið lífshættulegar. Fyrstu einkennum ofskömmunar (sem koma fram að meðaltali eftir 3 klukkustundir en geta tekið lengri tíma) geta verið ógleði, uppköst, magaverkir, blóðugur niðurgangur og lágur blóðþrýstingur.

Ef gleymist að taka Colchicine AGEPHA Pharma

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef þú gleymir að taka skammt og það er næstum kominn tími til að taka næsta skammt skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og halda áfram að taka lyfið eins og venjulega.

Taktu aðeins gleymda skammtinn um leið og þú manst eftir honum, ef nægur tími er þar til þú átt að taka næsta skammt.

Ráðfærðu þig alltaf við lækinn eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss.

Ef hætt er að nota Colchicine AGEPHA Pharma

Þegar þú hættir skyndilega að taka lyfið geta einkennum sem þú varst að varst með áður en meðferð hófst komið aftur. Ráðfærðu þig alltaf við lækinn ef þú ert að íhuga að hætta að taka kolsísín.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Hættu að taka Colchicine AGEPHA Pharma og hafðu strax samband við lækinn eða bráðamóttöku ef eftirfarandi aukaverkanir koma fram.

Merki um ofskömmun eða alvarlega eitrun

Alvarlegur eða viðvarandi niðurgangur, ógleði, uppköst eða kviðverkir geta verið fyrstu einkennum ofskömmunar kolsísíns, sem getur verið alvarleg eða lífshættuleg.

Vöðvavandamál

Vöðvaverkir, eymsli eða máttleysi, sérstaklega ef þér líður einnig illa, ert með hita eða tekur eftir dökku eða rauðbrúnu þvagi. Þetta geta verið merki um rákvöðvalýsu (alvarlegt vöðvaniðurbrot sem getur leitt til nýrnaskaða).

Vöðvaverkir, eymsli eða máttleysi - Mjög sjaldgæft (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

Rákvöðvalýsa - Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Blóðsjúkdómar

Einkenni eins og óvenjulegir marblettir eða blæðingar, tíðar sýkingar með hita, hálsbólga eða munnsár, óvenjuleg þreyta, fól húð eða mæði. Þetta geta verið merki um alvarleg blóðvandamál eins og lágt magn blóðfrumna (þar með talið hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð,

blóðfrumnaþæð eða aðrir beinmergssjúkdómar).
Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Aðrar aukaverkanir

Láttu lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita ef þú tekur eftir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- niðurgangur
- lasleiki (ógleði)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- uppköst
- kviðverkir eða óþægindi

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- sýking í lungum (lungnabólga)
- hækkuð lifrarendím (transamínasar)
- blæðing innan í höfuðkúpu (innankúpublæðing)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- vöðvaverkir

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- vöðvasjúkdómur (vöðvakvilli)
- alvarlegur vöðvaskaði (rákvöðvalýsa)
- lágt magn blóðfrumna (þar með talið daufkyrningafæð, hvítfrumnaþæð, blóðflagnaþæð)
- beinmergsbæling (minnkuð framleiðsla blóðfrumna)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint: til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Colchicine AGEPHA Pharma

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Colchicine AGEPHA Pharma inniheldur

- Virka innihaldsefnið er kolsísín. Hver tafla inniheldur 0,5 mg af kolsísíni.
- Önnur hjálparefni eru gelatín, laktósaeinhýdrat, magnesíumsterat, kartöflusterkja og talkúm.

Lýsing á útliti Colchicine AGEPHA Pharma og pakkningastærðir

Colchicine AGEPHA Pharmaa töflurnar eru hvítar til örlítið gulleitar, kringlóttar, tvíkúptar töflur, merktar með „L1“ öðru megin og sléttar hinum megin (u.þ.b. 6,0 mm í þvermál og u.þ.b. 3,1 mm þykkar) pakkaðar í ál/PVC þynnupakkningu (30 töflur).

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

AGEPHA Pharma s.r.o.

Diaľničná cesta 5

903 01 Senec

sSlóvakía

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>