

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Colchicina AGEPHA Pharma 0,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 0,5 mg di colchicina.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa contiene 88,87 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse rotonde e biconvesse di colore da bianco a leggermente giallastro, con impresso "L1" su un lato e lisce sull'altro lato (diametro di circa 6,0 mm, spessore di circa 3,1 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Colchicina AGEPHA Pharma è indicata per la prevenzione secondaria di eventi aterotrombotici in pazienti adulti affetti da coronaropatia stabile da almeno 6 mesi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

La dose raccomandata è di 0,5 mg di colchicina una volta al giorno. La dose giornaliera massima è di 0,5 mg.

La dose massima raccomandata non deve essere superata. Le manifestazioni cliniche iniziali di tale sovradosaggio comprendono disturbi gastrointestinali quali diarrea, nausea e vomito (vedere paragrafo 4.4).

Se si dimentica una dose di colchicina, la dose dimenticata deve essere assunta il prima possibile e il paziente deve poi riprendere il normale programma di assunzione. Se una dose viene saltata, il paziente non deve raddoppiare la dose successiva.

Durata del trattamento

Colchicina può essere utilizzata in sicurezza per un periodo di 28 mesi.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose. Gli studi clinici hanno incluso pazienti anziani (≥ 65 anni); tuttavia, i pazienti molto anziani (≥ 75 anni) erano sottorappresentati. Le evidenze disponibili non indicano una differenza legata all'età clinicamente rilevante in termini di sicurezza o efficacia. Poiché compromissione renale, condizioni di comorbidità e medicinali concomitanti sono più comuni nei pazienti anziani, colchicina deve essere usata con cautela in questa popolazione.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con funzionalità renale leggermente ridotta (eGFR 60-89 mL/min) o normale (eGFR ≥ 90 mL/min).

I pazienti con funzionalità renale leggermente o moderatamente ridotta con eGFR ≥ 50 mL/min devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali reazioni avverse di colchicina. Tuttavia, colchicina è controindicata nei pazienti con compromissione renale (eGFR <50 mL/min) (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

I pazienti con compromissione epatica devono essere monitorati attentamente per individuare eventuali reazioni avverse a colchicina. Colchicina è controindicata nei pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh C).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di colchicina nella popolazione pediatrica per l'indicazione della prevenzione secondaria di eventi aterotrombotici in pazienti adulti affetti da coronaropatia stabile da almeno 6 mesi.

Modo di somministrazione

Uso orale.

La compressa deve essere ingerita con un bicchiere d'acqua.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Co-somministrazione con forti inibitori del CYP3A4 o della P-glicoproteina.
- Pazienti con discrasie ematiche preesistenti.
- Pazienti con compromissione renale (eGFR < 50 mL/min).
- Pazienti con compromissione epatica grave.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenza importante

Colchicina ha un indice terapeutico ristretto, che la espone a rischi significativi di grave sovradosaggio. La dose massima raccomandata non deve essere superata. Le manifestazioni cliniche iniziali di tale sovradosaggio comprendono disturbi gastrointestinali quali diarrea, nausea e vomito. A seconda della dose assunta, può derivarne una potenziale insufficienza multiorgano che interessa vari sistemi, tra cui il sistema respiratorio, cardiovascolare, ematologico e nervoso. I pazienti devono essere informati di questi segni di possibile sovradosaggio, che possono verificarsi anche se vengono ignorate le interazioni. In questo caso occorre prendere in considerazione una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento. Fare riferimento ai paragrafi 4.4, 4.5, 4.8 e 4.9 del presente riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Il medicinale deve essere tenuto fuori dalla portata di altre persone prima e dopo l'uso.

Problemi cardiovascolari

L'uso di colchicina in pazienti con insufficienza cardiaca di classe III o IV della New York Heart Association (NYHA) e frazione di eiezione del ventricolo sinistro (left ventricular ejection fraction, LVEF) inferiore al 35 % non è supportato da dati clinici sull'efficacia e sulla sicurezza. Si consiglia pertanto cautela nel prendere in considerazione il trattamento con colchicina in questa popolazione. Gli operatori sanitari devono valutare attentamente i potenziali benefici e rischi su base individuale. Per informazioni su altre popolazioni escluse dallo studio LoDoCo2, vedere paragrafo 5.1.

Discrasie del sangue

Colchicina può causare mielosoppressione, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, pancitopenia e anemia aplastica, che possono essere letali o fatali (*vedere paragrafi 4.3 e 4.8*).

I sintomi gastrointestinali sono spesso il primo segno di tossicità di colchicina, pertanto nuovi sintomi dovrebbero richiedere una valutazione della tossicità. L'uso concomitante di medicinali che riducono il metabolismo di colchicina o la presenza di compromissione epatica o renale aumentano il rischio di sviluppare discrasie ematiche.

L'uso di colchicina in pazienti con discrasie ematiche preesistenti, compromissione renale (eGFR < 50 mL/min) o disfunzione epatica grave e l'uso concomitante di forti inibitori del CYP3A4 o di inibitori della P-glicoproteina sono controindicati (*vedere paragrafo 4.3*). L'uso concomitante di inibitori moderati del CYP3A4 e colchicina deve essere evitato nei pazienti con fattori di rischio per una maggiore esposizione sistemica a colchicina (*vedere paragrafo 4.5*). I pazienti con qualsiasi grado di

compromissione renale ed epatica devono essere monitorati per rilevare un'eventuale tossicità di colchicina.

Tossicità neuromuscolare

Colchicina può causare tossicità neuromuscolare e rabdomiolisi. L'uso concomitante di medicinali che riducono il metabolismo di colchicina o la presenza di compromissione epatica o renale aumentano il rischio di sviluppare tossicità neuromuscolare.

Se un paziente sviluppa segni di tossicità neuromuscolare, colchicina deve essere interrotta e le altre possibili cause devono essere esaminate e trattate in modo appropriato. L'uso concomitante di colchicina e inibitori dell'HMG CoA reduttasi, quali atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina e altri medicinali ipolipemizzanti, gemfibrozil, fibrati e digossina, può potenziare lo sviluppo di miopatia (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti con qualsiasi grado di compromissione renale devono essere monitorati attentamente per individuare eventuali reazioni avverse a colchicina. È noto che colchicina è escreta per via renale e la presenza di compromissione renale da moderata a grave è stata associata a tossicità di colchicina. La clearance urinaria di colchicina e dei suoi metaboliti può essere ridotta nei pazienti con funzionalità renale compromessa.

I pazienti con qualsiasi grado di compromissione renale devono essere monitorati attentamente per individuare eventuali reazioni avverse a colchicina. Colchicina è metabolizzata principalmente dal fegato e una compromissione epatica grave è stata associata a tossicità di colchicina. La clearance epatica può essere significativamente ridotta e l'emivita plasmatica prolungata nei pazienti con compromissione epatica cronica.

Donne potenzialmente fertili/Contraccezione negli uomini e nelle donne

Dato il meccanismo d'azione di colchicina (vedere paragrafo 5.3), le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace durante l'assunzione di colchicina e fino a un mese dopo la fine del trattamento. I pazienti di sesso maschile non devono concepire figli durante la terapia con colchicina e fino a 3 mesi dopo l'ultima dose del trattamento.

Alle donne che utilizzano contraccettivi orali colchicina deve essere prescritta con cautela ed è necessario monitorare eventuali reazioni avverse.

Sulla base dei risultati preclinici di tossicità per la riproduzione e del meccanismo d'azione di colchicina, si raccomandano misure contraccettive adeguate durante il trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Eccipiente (lattosio)

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni gravi con farmaci

La somministrazione concomitante di colchicina con forti inibitori della P-gp e/o forti inibitori del CYP3A4 aumenta l'esposizione a colchicina, il che può comportare tossicità indotta da colchicina, inclusi casi fatali. Tale uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 4.5, tabella 1).

Colchicina non è stata studiata in termini di interazioni farmacologiche, ma sono presentati dati e informazioni di dominio pubblico relativi alle sue potenziali interazioni farmacologiche.

Colchicina è un substrato del trasportatore di efflusso P-glicoproteina (P-gp). Tra gli enzimi del citocromo P450 testati, nel metabolismo della colchicina era coinvolto principalmente il CYP3A4. Se

colchicina viene somministrata insieme a medicinali che inibiscono la P-gp, la maggior parte dei quali inibisce anche il CYP3A4, è probabile che si verifichi un aumento delle concentrazioni di colchicina.

I medici devono garantire che i pazienti siano candidati idonei al trattamento con colchicina e prestare attenzione ai segni e ai sintomi di tossicità connessi all'aumento dell'esposizione a colchicina a seguito di un'interazione con un farmaco. I segni e i sintomi di tossicità di colchicina devono essere valutati tempestivamente e, se si sospetta tossicità, si deve considerare l'interruzione o la sospensione di colchicina.

I medicinali elencati nella tabella 1 di seguito si basano su relazioni o studi di casi di interazione tra farmaci, o su potenziali interazioni dovute all'entità e alla gravità previste delle stesse (ossia quelle individuate come controindicate).

Tabella 1 Interazioni accertate o potenziali tra farmaci

Classe di farmaco o alimento concomitante	Risultato osservato e previsto	Commento clinico
Inibitori forti del CYP3A4: atazanavir, claritromicina, darunavir/ritonavir, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, lopinavir/ritonavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, tipranavir/ritonavir	Sono stati osservati aumenti significativi dei livelli plasmatici di colchicina. È stata segnalata tossicità letale di colchicina quando assunta insieme a claritromicina, un forte inibitore del CYP3A4. Analogamente, si prevedono aumenti significativi dei livelli plasmatici di colchicina con altri forti inibitori del CYP3A4.	L'uso concomitante di colchicina con forti inibitori del CYP3A4 è controindicato (<i>vedere paragrafo 4.3</i>).
Inibitori moderati del CYP3A4: Amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazolo, fosamprenavir (profarmaco di amprenavir), succo di pompelmo, verapamil	Sono stati osservati aumenti significativi della concentrazione plasmatica di colchicina. È stata segnalata tossicità neuromuscolare in caso di interazione con diltiazem e verapamil.	Ponderare i potenziali benefici e rischi e monitorare attentamente i pazienti per individuare eventuali segni o sintomi di tossicità. Evitare l'uso concomitante di colchicina con inibitori moderati del CYP3A4 in pazienti anziani e in pazienti con compromissione renale o epatica moderata.
Inibitori forti della P-gp: Ciclosporina, ranolazina	Sono stati osservati aumenti significativi dei livelli plasmatici di colchicina. È stata segnalata tossicità letale di colchicina quando assunta insieme a ciclosporina, un inibitore della P-gp. Analogamente, si prevede un aumento significativo dei livelli plasmatici di colchicina con altri inibitori della P-gp.	L'uso concomitante di colchicina con inibitori forti della P-gp è controindicato (<i>vedere paragrafo 4.3</i>).
Inibitori della HMG-CoA reduttasi: Atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina	Interazione farmacocinetica e/o farmacodinamica: l'aggiunta di un farmaco a un regime stabile a lungo termine dell'altro farmaco	Monitorare attentamente i pazienti per individuare eventuali segni o sintomi di dolore, dolorabilità o debolezza

Altri medicinali ipolipemizzanti: Fibrati, gemfibrozil	ha portato a miopatia e rabdomiolisi (compresi casi fatali)	muscolare, in particolare durante la terapia iniziale; il monitoraggio della CPK (creatina fosfochinasi) non impedisce necessariamente l'insorgenza di miopatia grave.
Glicosidi della digitale: Digossina	Substrato della P-gp; è stata segnalata rabdomiolisi.	

Interazioni con cibi e bevande

Si consiglia ai pazienti di evitare il consumo di pompelmo o succo di pompelmo insieme a colchicina, in quanto determina una maggiore esposizione a colchicina.

Contraccettivi orali

Colchicina può interagire con contraccettivi orali come noretindrone/etinilestradiolo e può causare reazioni avverse quali diarrea, nausea, dolore addominale superiore, sudore freddo, ecc. Alle donne che utilizzano contraccettivi orali colchicina deve essere prescritta con cautela ed è necessario monitorare eventuali reazioni avverse.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/Contracezione negli uomini e nelle donne

In base al meccanismo d'azione di colchicina, che interferisce con la polimerizzazione dei microtubuli e la divisione cellulare, colchicina può influire negativamente sulla gametogenesi (vedere paragrafo 5.3).

Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con colchicina e per almeno un mese dopo l'interruzione del trattamento.

I pazienti di sesso maschile non devono concepire figli durante il trattamento con colchicina e per almeno tre mesi dopo la sospensione del trattamento.

Gravidanza

Studi sugli animali hanno dimostrato che colchicina è embriotossica e teratogena, in linea con la sua attività farmacologica, ed esercita effetti sulla segregazione cromosomica e sulla divisione cellulare (vedere paragrafo 5.3).

I dati sull'uomo disponibili in letteratura, derivati principalmente dall'uso a lungo termine di colchicina nella febbre familiare mediterranea e in altre condizioni infiammatorie, non hanno individuato un aumento del rischio di malformazioni congenite gravi, aborto spontaneo o esiti avversi della gravidanza quando colchicina è utilizzata a dosi terapeutiche. Tuttavia, i dati relativi alle donne in gravidanza con malattie cardiovascolari ischemiche sono limitati.

Come misura precauzionale, colchicina non deve essere utilizzata durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna non richiedano il trattamento.

Allattamento

Colchicina è escreta nel latte materno. Il neonato allattato con latte materno può ricevere fino al 10 % circa della dose materna corretta per il peso.

I dati pubblicati disponibili non hanno indicato reazioni avverse nei lattanti allattati con latte materno esposti a colchicina. Tuttavia, data l'attività farmacologica di colchicina, il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/rinunciare alla terapia con colchicina tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Studi sugli animali hanno dimostrato che colchicina può ridurre la fertilità sia nei maschi che nelle femmine ed esercitare effetti sulla spermatogenesi e sull'oogenesi (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Colchicina non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I disturbi gastrointestinali sono le reazioni avverse più comuni di colchicina. Sono spesso i primi segni di tossicità e possono indicare la necessità di interrompere il trattamento. Queste reazioni avverse comprendono diarrea, nausea, vomito e dolore o crampi addominali.

È stato segnalato che l'uso di colchicina provoca tossicità neuromuscolare, che può manifestarsi sotto forma di dolore o debolezza muscolare (*vedere paragrafo 4.4*). Le manifestazioni tossiche gravi associate a colchicina includono mielosoppressione, coagulazione intravascolare disseminata e compromissione del sistema renale, epatico, circolatorio e nervoso centrale.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse, elencate per classe di organi e frequenza, sono state segnalate quando colchicina è stata utilizzata per la terapia a lungo termine in altre indicazioni.

Le frequenze sono sconosciute a meno che non siano elencate in una delle seguenti classificazioni:

Molto comune: ($\geq 1/10$)

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

Non comune: ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

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

Molto raro: ($< 1/10\,000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Tabella 2: Elenco delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Polmonite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Neutropenia
	Non nota	Leucopenia
	Non nota	Trombocitopenia
	Non nota	Pancitopenia/depressione midollare
Patologie vascolari	Non comune	Emorragia intracranica
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea
	Molto comune	Nausea
	Comune	Vomito
	Comune	Dolore addominale/fastidio addominale
Patologie epatobiliari	Non comune	Transaminasi aumentate
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Raro	Mialgia
	Non nota	Miopatia
	Non nota	Rabdomiolisi

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio acuto superiore a 0,5 mg/kg (35 mg per un adulto medio di 70 kg) è solitamente mortale. Sono stati segnalati decessi già con una dose di 7 mg.

Sintomi di sovradosaggio

L'avvelenamento da colchicina si presenta in tre fasi sequenziali e di solito sovrapposte. La prima fase della tossicità acuta da colchicina si verifica generalmente entro 24 ore dall'ingestione e comprende sintomi gastrointestinali quali dolore addominale, nausea, vomito e diarrea e perdita significativa di fluidi, con conseguente deplezione del volume. Si può osservare anche leucocitosi periferica. La seconda fase si sviluppa 24-72 ore dopo l'ingestione ed è caratterizzata da insufficienza multiorgano. La morte è solitamente una conseguenza di depressione respiratoria e collasso cardiovascolare. Il recupero può essere accompagnato da leucocitosi di rimbalzo circa una settimana dopo l'ingestione iniziale.

Trattamento

Non si conosce un antidoto specifico. L'eliminazione delle tossine mediante lavaggio gastrico seguito da carbone attivo deve essere tentata entro 1-2 ore dall'ingestione. Colchicina non è eliminata efficacemente mediante emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati antigotta, preparati che non hanno effetto sul metabolismo dell'acido urico, codice ATC: M04AC01

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione di colchicina nella prevenzione degli eventi cardiovascolari (CV) maggiori non è noto. Si ritiene che colchicina agisca contro la risposta infiammatoria inibendo potenzialmente la migrazione dei granulociti all'area infiammata e interagendo con i microtubuli, azioni che insieme potrebbero contribuire alla prevenzione degli eventi CV.

Colchicina è un medicinale antinfiammatorio che inibisce la polimerizzazione dei microtubuli e modula le vie infiammatorie implicate nell'aterosclerosi, tra cui l'attivazione dei neutrofili e l'inflammasoma NLRP3. Attraverso questi meccanismi colchicina riduce l'infiammazione vascolare, che contribuisce al rischio cardiovascolare residuo nonostante una terapia standard ottimale.

Effetti farmacodinamici

La farmacodinamica di colchicina nella prevenzione degli eventi cardiovascolari ischemici non è del tutto chiara; tuttavia, è stato dimostrato che colchicina esercita effetti cardioprotettivi, antinfiammatori e anti-aterosclerotici in diversi modelli animali *in vivo* e può stabilizzare le placche aterosclerotiche riducendo l'attività infiammatoria e il carico di placche. La terapia giornaliera con colchicina da 0,5 mg ha mostrato effetti favorevoli di modifica della placca, indipendentemente da una sostanziale riduzione delle lipoproteine a bassa densità o da un'intensificazione della statina ad alto dosaggio nei pazienti affetti da coronaropatia post-acuta. Alla posologia raccomandata per questo prodotto non si verifica un effetto farmacodinamico accertato (ad esempio un effetto sul metabolismo dell'acido urico).

Efficacia e sicurezza clinica

LoDoCo2 (ACTRN12614000093684) è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico in pazienti affetti da coronaropatia cronica e stabile. Sono stati arruolati in totale 5 522 pazienti, di cui 2 762 assegnati al gruppo colchicina e 2 760 al gruppo placebo, sottoposti a un follow-up mediano di 28,6 mesi.

I pazienti sono entrati nella fase randomizzata solo dopo aver completato un periodo iniziale in aperto di 30 giorni con colchicina a basso dosaggio, durante il quale i pazienti con intolleranza a colchicina sono stati esclusi dalla randomizzazione. I pazienti dovevano tollerare colchicina nel periodo iniziale pre-randomizzazione prima dell'ingresso nello studio.

I pazienti idonei erano adulti con coronaropatia documentata dimostrata da angiografia coronarica invasiva, angiografia coronarica con TC o punteggio del calcio coronarico di almeno 400 unità di Agatston, che erano clinicamente stabili da almeno 6 mesi. Sono stati esclusi i pazienti con compromissione renale da moderata a grave, insufficienza cardiaca grave, valvulopatia grave o intolleranza nota a colchicina.

Le caratteristiche al basale erano generalmente equilibrate tra i gruppi di trattamento. L'età media della popolazione dello studio era di circa 66 anni e la maggior parte dei pazienti era di sesso maschile. La maggior parte dei partecipanti aveva fattori di rischio cardiovascolare comprovati e seguiva una terapia standard di prevenzione secondaria, compresi agenti ipolipemizzanti e terapia antiplastrinica.

L'endpoint primario di efficacia era il tempo alla prima insorgenza di un composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico spontaneo, ictus ischemico o rivascolarizzazione coronarica motivata da ischemia.

Il trattamento con colchicina ha ridotto significativamente il rischio dell'endpoint cardiovascolare composito primario rispetto al placebo [rapporto di rischio (HR) 0,69; intervallo di confidenza (IC) al 95 % 0,57-0,83; $p < 0,001$], il che corrisponde a una riduzione del rischio relativo di circa il 31 %.

L'interpretazione dei risultati di efficacia è soggetta a diversi limiti. In LoDoCo2 i pazienti sono entrati nella fase randomizzata solo dopo aver completato un periodo iniziale in aperto di 30 giorni con colchicina, durante il quale sono stati esclusi i pazienti con intolleranza precoce. La popolazione dello studio ha escluso i pazienti con compromissione renale da moderata a grave, insufficienza cardiaca grave e altre condizioni ad alto rischio, il che potrebbe limitare l'applicabilità dei risultati a tali popolazioni. L'accertamento dell'evento si è concentrato sugli esiti cardiovascolari prestabiliti e la raccolta di dati sulla sicurezza non cardiovascolare è stata limitata.

Sono disponibili dati di supporto provenienti da ulteriori studi randomizzati e da dati di metanalisi sulle malattie cardiovascolari aterosclerotiche. Tuttavia, i risultati delle sperimentazioni cardiovascolari sono eterogenei, in particolare tra popolazioni affette da coronaropatia stabile e infarto miocardico acuto. In CLEAR SYNERGY/OASIS-9, una vasta sperimentazione randomizzata condotta in pazienti trattati poco dopo un infarto miocardico acuto, colchicina non ha ridotto in modo significativo l'endpoint cardiovascolare composito primario. L'interpretazione di questo studio differisce dalle sperimentazioni sulla coronaropatia stabile a causa delle differenze di popolazione, dei tempi di avvio dopo un IM acuto, della terapia interventistica acuta di base, delle considerazioni sull'adesione e dello svolgimento della sperimentazione durante la pandemia di COVID-19.

Il beneficio clinico di colchicina è stato pertanto accertato principalmente in pazienti con coronaropatia stabile.

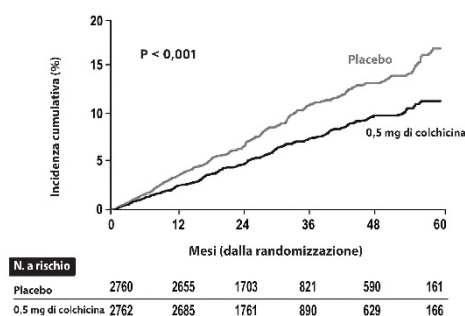


Figura 1: Incidenza cumulativa dell'endpoint primario nella sperimentazione LoDoCo2

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sono stati condotti studi di farmacocinetica in soggetti maschi sani di età compresa tra 18 e 45 anni con IMC compreso tra 18,50 e 30,00 kg/m² (N = 55 per studio) sia a digiuno sia a stomaco pieno.

Assorbimento

L'assunzione di colchicina per via orale è sottoposta a ricircolo entero-epatico. Negli adulti sani colchicina viene assorbita quando somministrata per via orale, raggiungendo una C_{max} di 2,1 ng/mL in circa 1 ora dopo una singola dose somministrata a digiuno.

La biodisponibilità assoluta media di colchicina è pari a circa il 45 %.

Effetto del cibo

Quando colchicina è stata somministrata con o a seguito di un pasto ad alto contenuto di grassi e calorie in uno studio di biodisponibilità, i risultati hanno evidenziato l'assenza di un effetto significativo del cibo. Colchicina può essere somministrata con o senza cibo.

Il picco medio di concentrazione plasmatica di colchicina a stomaco pieno è risultato pari a 1,8 ng/mL in circa 1,75 ore.

Distribuzione

Il volume medio apparente di distribuzione nei volontari sani è di circa 1 300 L.

Il legame di colchicina con le proteine sieriche è del 39 ± 5 %, principalmente con l'albumina indipendentemente dalla concentrazione. Dopo il riassorbimento, viene rapidamente rimossa dal plasma e distribuita in vari tessuti. Colchicina si trova in elevate concentrazioni nei leucociti, nei reni, nel fegato e nella milza. Colchicina attraversa la placenta. Colchicina si distribuisce anche nel latte materno. Colchicina può anche attraversare la barriera ematoencefalica e accumularsi nel cervello, che contiene una grande quantità di tubulina.

Biotrasformazione

Colchicina è demetilata in due metaboliti primari, 2-O-demetilcolchicina e 3-O-demetilcolchicina (rispettivamente 2- e 3-DMC) e in un metabolita secondario, 10-O-demetilcolchicina (nota anche come colchicina). Studi in vitro su microsomi epatici umani hanno dimostrato che il CYP3A4 è coinvolto nel metabolismo di colchicina in 2- e 3-DMC. I livelli plasmatici di questi metaboliti sono inferiori al 5 % del farmaco originario.

Eliminazione

Nei volontari sani (n = 12), il 40-65 % di 1 mg di colchicina somministrata per via orale è stato recuperato invariato nelle urine. Si presume inoltre che il ricircolo entero-epatico e l'escrezione biliare svolgano un ruolo nell'eliminazione di colchicina. Dopo una dose orale singola di 0,5 mg al giorno, l'emivita effettiva media nei volontari sani è di 19 ore. Colchicina è un substrato della P-gp.

Colchicina non è eliminata mediante emodialisi.

Compromissione renale

Non è stato condotto alcuno studio farmacocinetico dedicato all'uso di colchicina in pazienti con compromissione renale di diverso grado. Una relazione pubblicata ha descritto la distribuzione di colchicina (1 mg) in giovani uomini e donne adulti con febbre familiare mediterranea (FMF) che presentavano funzionalità renale normale o malattia renale allo stadio terminale che necessitava di dialisi. I pazienti con malattia renale allo stadio terminale (end-stage renal disease, ESRD) presentavano una clearance di colchicina inferiore del 75 % (0,17 rispetto a 0,73 L/hr/kg) e un'emivita di eliminazione plasmatica prolungata (18,8 ore rispetto a 4,4 ore) rispetto ai soggetti con FMF e funzionalità renale normale. In un altro studio, 8 soggetti sani con funzionalità renale normale, 8 soggetti ciascuno con compromissione renale lieve, moderata o grave e 8 soggetti con ESRD hanno ricevuto una singola dose di colchicina da 0,6 mg prima dell'emodialisi e, di nuovo, dopo la stessa. I risultati hanno mostrato che l'esposizione a colchicina era simile per i soggetti con funzionalità renale normale, compromissione lieve o ESRD prima e durante l'emodialisi (24,7-31,7 ng·h/mL), ma era fino a due volte superiore nei soggetti con compromissione renale moderata o grave (48,9 e 48,0 ng·h/mL, rispettivamente). Nel dialisato è stata recuperata una quantità molto ridotta della dose di colchicina (media del 5,2 %).

Compromissione epatica

Non è stato condotto alcuno studio farmacocinetico dedicato all'uso di colchicina in pazienti con compromissione epatica di grado variabile. Le relazioni pubblicate sulla farmacocinetica di colchicina per via endovenosa nei pazienti con epatopatia cronica grave, nonché in quelli con cirrosi biliare alcolica o primitiva e funzionalità renale normale suggeriscono un'ampia variabilità interpaziente. In alcuni soggetti con cirrosi da lieve a moderata, la clearance di colchicina è significativamente ridotta e l'emivita plasmatica è prolungata rispetto ai soggetti sani. Nei soggetti con cirrosi biliare primitiva non sono state osservate tendenze costanti. Non sono disponibili dati farmacocinetici per pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh C).

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati farmacocinetici nei bambini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia generale

Non sono stati condotti studi tossicologici generali con colchicina, tuttavia non sono stati individuati specifici problemi farmacologici di sicurezza al di là di quelli attribuibili alle proprietà farmacodinamiche note di colchicina. Qualsiasi sovradosaggio di colchicina è potenzialmente letale. Negli studi di tossicità a dosi ripetute sono state osservate reazioni avverse dose-dipendenti principalmente nei tessuti a rapida proliferazione, tra cui il tratto gastrointestinale, il midollo osseo, il tessuto linfoide e gli organi riproduttivi, con sensibilità specifica per la specie.

Cancerogenicità

Sulla base dei risultati di studi biennali su topi e ratti, colchicina non ha dimostrato alcuna evidenza di potenziale cancerogeno a dosi orali fino a 3 mg/kg/die nei topi e 2 mg/kg/die nei ratti, corrispondenti a esposizioni circa 29 e 38 volte superiori alla dose umana raccomandata di 0,5 mg su una base di mg/m².

Genotossicità

Colchicina è risultata negativa per la mutagenicità nel test di mutazione inversa batterica. In un test di aberrazione cromosomica su coltura di leucociti umani, il trattamento con colchicina ha portato alla formazione di micronuclei. Poiché gli studi pubblicati hanno dimostrato che colchicina induce aneuploidia dal processo di non disgiunzione mitotica senza cambiamenti strutturali del DNA, colchicina non è considerata clastogena, anche se si formano micronuclei.

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

Studi preclinici pubblicati hanno dimostrato che la perturbazione della formazione di microtubuli indotta da colchicina colpisce la meiosi e la mitosi. Gli studi sulla fertilità hanno inoltre segnalato una morfologia anomala degli spermatozoi e una riduzione della conta spermatica nei maschi, nonché interferenze con la penetrazione degli spermatozoi, la seconda divisione meiotica e la normale divisione cellulare nelle femmine in caso di esposizione a colchicina. Inoltre, studi condotti su animali indicano che colchicina causa tossicità embrio-fetale e sviluppo postnatale alterato in caso di esposizioni entro o al di sopra dell'intervallo terapeutico clinico.

Colchicina interferisce con la formazione dei microtubuli e con la funzione del fuso mitotico, con conseguente inibizione della divisione cellulare. Negli studi sugli animali, colchicina è risultata embriotossica e teratogena e ha indotto aneuploidia, anomalie cromosomiche e sviluppo embrionale alterato. Sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità sia negli animali maschi che femmine, compresa alterazione della spermatogenesi, della maturazione degli ovociti e dell'impianto. Tali effetti erano dose-dipendenti e correlati alla tempistica dell'esposizione. Negli esseri umani sono stati segnalati casi reversibili di oligospermia e azoospermia durante la terapia con colchicina. Non è stato accertato in via definitiva un nesso di causalità.

Sebbene questi risultati sollevino una preoccupazione teorica in termini di tossicità per la riproduzione nell'uomo, una vasta esperienza clinica con colchicina a dosi terapeutiche non ha dimostrato un segnale coerente di aumento del rischio di malformazioni congenite o di infertilità permanente. Tuttavia, a causa del meccanismo d'azione e dei risultati preclinici, si raccomandano misure contraccettive precauzionali (*vedere paragrafo 4.6*).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Gelatina
Amido di patata
Talco
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/PVC (30 compresse).

6.6 Precauzioni speciali per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2048/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola pieghevole

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Colchicina AGEPHA Pharma 0,5 mg compresse
colchicina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 0,5 mg di colchicina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato, gelatina, amido di patata, talco, magnesio stearato

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse
30 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/26/2048/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Colchicina AGEPHA Pharma

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

--

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER
--

Blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Colchicina AGEPHA Pharma 0,5 mg compresse
colchicina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AGEPHA Pharma s.r.o.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Colchicina AGEPHA Pharma 0,5 mg compresse

colchicina

Avvertenza importante

La comparsa di diarrea (feci liquide più di 3 volte al giorno) durante il trattamento, accompagnata o meno da nausea e vomito, può essere il primo segno di sovradosaggio, che può essere grave. Se nota questi segni, contatti immediatamente il medico, che può ridurre la dose o sospendere il trattamento con colchicina.

Non superi la dose raccomandata. Il sovradosaggio può causare un avvelenamento grave, doloroso e irreversibile.

Legga i paragrafi 2, 3 e 4 di questo foglio illustrativo.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Colchicina AGEPHA Pharma e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Colchicina AGEPHA Pharma
3. Come prendere Colchicina AGEPHA Pharma
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Colchicina AGEPHA Pharma
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Colchicina AGEPHA Pharma e a cosa serve

Colchicina AGEPHA Pharma contiene colchicina, che è usata negli adulti affetti da cardiopatia (stabile da almeno 6 mesi), causata dal restringimento o dall'ostruzione dei vasi sanguigni che alimentano il muscolo cardiaco (cardiopatia coronarica), al fine di ridurre il rischio di:

- attacco cardiaco,
- ictus causato dall'ostruzione dell'afflusso di sangue a una parte del cervello (ictus ischemico),
- necessità di procedure per ripristinare il flusso sanguigno verso il cuore quando la riduzione dell'apporto di ossigeno al muscolo cardiaco sta causando sintomi (rivascolarizzazione coronarica motivata da ischemia),
- morte causata da malattie del cuore o dei vasi sanguigni.

Viene utilizzata insieme alle terapie standard.

Il modo in cui agisce il principio attivo di Colchicina AGEPHA Pharma, colchicina, non è del tutto chiaro. Tuttavia, si ritiene che riduca l'infiammazione limitando il movimento di alcuni globuli bianchi verso le aree di infiammazione e bloccando il rilascio di sostanze infiammatorie all'interno di queste cellule. Si ritiene che ciò prevenga danni al cuore e ai vasi sanguigni.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Colchicina AGEPHA Pharma

Non prenda Colchicina AGEPHA Pharma

- se è allergico a colchicina o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se ha gravi problemi ai reni o al fegato;
- se ha problemi al sangue;

- se assume determinati medicinali chiamati inibitori forti del CYP3A4 o inibitori della P-glicoproteina:
 - atazanavir, darunavir/ritonavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir/ritonavir (*usati per il trattamento dell'infezione da HIV*)
 - itraconazolo, ketoconazolo (*usati per il trattamento delle infezioni fungine*)
 - claritromicina, telitromicina (*usate per il trattamento delle infezioni batteriche*)
 - nefazodone (*usato per il trattamento della depressione*)
 - ciclosporina (*usata per prevenire il rigetto d'organo/il trattamento di malattie immunitarie*)
 - ranolazina (*usata per il trattamento di dolore toracico/angina*)

In caso di dubbi, si rivolga al medico. L'assunzione di questi medicinali con Colchicina AGEPHA Pharma può causare un livello troppo elevato di colchicina nell'organismo, che può causare effetti indesiderati potenzialmente letali o la morte.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Colchicina AGEPHA Pharma se una o più delle seguenti situazioni si applica al suo caso:

- ha problemi al fegato o ai reni;
- ha problemi allo stomaco e all'intestino (gastrointestinali);
- soffre di una grave malattia del sangue.

Colchicina AGEPHA Pharma può ridurre l'attività del midollo osseo (mielosoppressione), portando a bassi livelli di cellule del sangue, compresi i globuli bianchi (leucopenia), i globuli bianchi noti come granulociti (granulocitopenia), le piastrine, i componenti che favoriscono la coagulazione del sangue (trombocitopenia), tutti i tipi di cellule del sangue (pancitopenia) e un'affezione in cui il midollo osseo non è in grado di produrre cellule del sangue (anemia aplastica). Tali affezioni possono essere potenzialmente letali o fatali.

Interrompa l'assunzione di Colchicina AGEPHA Pharma e si rivolga immediatamente al medico se sviluppa problemi a carico dello stomaco o dell'intestino, in quanto spesso questi sono i primi segni degli effetti indesiderati causati da Colchicina AGEPHA Pharma. Tali segni includono:

- nausea;
- vomito;
- dolore allo stomaco;
- diarrea (vedere anche paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati");
- le è stata diagnosticata un'insufficienza cardiaca grave (classe III o IV della New York Heart Association) o le è stato detto che ha una grave riduzione della funzione di pompaggio del cuore; il medico può decidere se Colchicina AGEPHA Pharma non è adatta a lei.

Colchicina AGEPHA Pharma può causare effetti indesiderati a carico dei nervi e dei muscoli (neuromuscolari) e degradazione dei muscoli che spesso porta a danno renale (rabbdomiolisi). I pazienti devono contattare il medico in caso di comparsa di sintomi pertinenti quali dolore muscolare, dolorabilità o urine di colore scuro.

Bambini e adolescenti

Colchicina AGEPHA Pharma non deve essere usata nei bambini o negli adolescenti.

Altri medicinali e Colchicina AGEPHA Pharma

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

I seguenti medicinali possono aumentare il rischio di effetti indesiderati di Colchicina AGEPHA Pharma aumentando la quantità di Colchicina AGEPHA Pharma nel sangue:

- amprenavir, fosamprenavir (profarmaco di amprenavir) (*usati per il trattamento dell'infezione da HIV*)

- aprepitant (*usato per il trattamento della nausea e del vomito*)
- diltiazem, verapamil (*usati per il trattamento dell'ipertensione arteriosa*)
- eritromicina (*usata per il trattamento delle infezioni batteriche*)
- fluconazolo (*usato per il trattamento delle infezioni fungine*)
- atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina (*usate per il trattamento del colesterolo alto*)
- fibrati, gemfibrozil (*usati per il trattamento di trigliceridi/colesterolo alti*)
- digossina (*utilizzata per il trattamento di battito cardiaco irregolare e ritmo cardiaco anomalo*)
- noretindrone/etinilestradiolo (*utilizzato come contraccettivo per prevenire la gravidanza*)

Non prenda Colchicina AGEPHA Pharma con i seguenti inibitori forti del CYP3A4 e della P-gp, in quanto sono controindicati:

- claritromicina, telitromicina (*usate per il trattamento delle infezioni batteriche*)
- itraconazolo, ketoconazolo (*usati per il trattamento delle infezioni fungine*)
- atazanavir, darunavir/ritonavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir/ritonavir (*usati per il trattamento dell'infezione da HIV*)
- ciclosporina (*usata per prevenire il rigetto d'organo/il trattamento di malattie immunitarie*)
- nefazodone (*usato per il trattamento della depressione*)
- ranolazina (*usata per il trattamento di dolore toracico/angina*)

Colchicina AGEPHA Pharma con cibo e bevande

Eviti di mangiare pompelmi o bere succo di pompelmo durante l'assunzione di Colchicina AGEPHA Pharma. La probabilità di manifestare gravi effetti indesiderati può aumentare.

Donne in età fertile e uomini

Questo medicinale influisce sulla divisione cellulare e potrebbe avere un effetto sul feto in caso di concepimento durante il trattamento. Pertanto, le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante l'assunzione di Colchicina AGEPHA Pharma e per almeno 1 mese dopo l'interruzione del trattamento. I pazienti di sesso maschile non devono concepire figli durante e per almeno 3 mesi dopo la conclusione della terapia a base di colchicina.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Questo medicinale influisce sulla divisione cellulare ed è noto per attraversare la placenta negli esseri umani. I dati disponibili non mostrano alcun rischio per il feto, ma sono stati segnalati casi di anomalie genetiche, compresa la sindrome di Down, in associazione con colchicina, sebbene tale rischio non sia stato confermato negli studi. Pertanto, Colchicina AGEPHA Pharma non deve essere usata durante la gravidanza, a meno che la condizione clinica della donna non richieda un trattamento con colchicina.

Allattamento

Il principio attivo di Colchicina AGEPHA Pharma, colchicina, passa nel latte materno. Se sta allattando con latte materno, chiedi consiglio al medico prima di assumere Colchicina AGEPHA Pharma. Il medico deciderà se deve interrompere l'allattamento.

Fertilità

Se ha in programma di avere figli, ne parli con il medico prima di iniziare il trattamento con Colchicina AGEPHA Pharma.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Colchicina non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Colchicina AGEPHA Pharma contiene lattosio

Colchicina AGEPHA Pharma contiene lattosio. Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere Colchicina AGEPHA Pharma.

3. Come prendere Colchicina AGEPHA Pharma

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è di 0,5 mg una volta al giorno. Colchicina AGEPHA Pharma può essere assunta con o senza cibo.

Non cambi la dose o interrompa il trattamento con Colchicina AGEPHA Pharma senza aver prima consultato il medico.

Colchicina AGEPHA Pharma è disponibile in compresse da assumere per bocca.

Se prende più Colchicina AGEPHA Pharma di quanto deve

Se prende più Colchicina AGEPHA Pharma di quanto è previsto, contatti immediatamente il medico o il pronto soccorso ospedaliero più vicino. Porti con sé questo foglio illustrativo e le eventuali compresse rimanenti, in modo da poter mostrare al medico ciò che ha assunto.

A una dose troppo elevata, Colchicina AGEPHA Pharma può causare gravi effetti indesiderati che possono essere potenzialmente letali. I primi sintomi di sovradosaggio (che si manifestano in media dopo 3 ore ma possono richiedere più tempo) possono includere nausea, vomito, dolore allo stomaco, diarrea con presenza di sangue e bassa pressione sanguigna.

Se dimentica di prendere Colchicina AGEPHA Pharma

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se dimentica di prendere una dose ed è quasi l'ora della dose successiva, non prenda la dose dimenticata e continui con il regime posologico prescritto.

Prenda la dose saltata non appena se ne ricorda solo se c'è abbastanza tempo prima della dose successiva.

Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

Se interrompe il trattamento con Colchicina AGEPHA Pharma

Quando interrompe improvvisamente l'assunzione di questo medicinale, i sintomi che presentava prima di iniziare il trattamento possono ripresentarsi. Si rivolga sempre al medico se valuta la possibilità di interrompere l'assunzione di colchicina.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Interrompa l'assunzione di Colchicina AGEPHA Pharma e si rivolga immediatamente a un medico o al pronto soccorso ospedaliero più vicino se sviluppa i seguenti effetti indesiderati.

Segni di sovradosaggio o tossicità grave

Diarrea, nausea, vomito o dolore addominale gravi o persistenti possono essere segni precoci di sovradosaggio di colchicina, che può essere grave o potenzialmente letale.

Problemi muscolari

Dolore, dolorabilità o debolezza muscolare, soprattutto in caso di malessere, febbre o urine scure o bruno-rossastre. Questi possono essere segni di rabdomiolisi (una grave rottura dei muscoli che può causare danni ai reni).

Dolore, dolorabilità o debolezza muscolare - raro (può riguardare fino a 1 persona su 1 000)

Rabdomiolisi - non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi del sangue

Sintomi quali lividi o sanguinamenti insoliti, infezioni frequenti con febbre, mal di gola o ulcere della bocca, stanchezza insolita, pelle pallida o respiro affannoso. Possono essere segni di gravi problemi del sangue quali bassi livelli delle cellule del sangue (tra cui leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia o altri disturbi del midollo osseo).

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Altri effetti indesiderati

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se osserva uno dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- diarrea
- nausea

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- vomito
- dolore o fastidio addominale

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- polmonite
- aumento degli enzimi epatici (transaminasi)
- sanguinamento all'interno del cranio (emorragia intracranica)

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1 000):

- dolore ai muscoli (mialgia)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- malattia muscolare (miopatia)
- danni muscolari gravi (rabbdomiolisi)
- bassi livelli di cellule del sangue (tra cui neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia)
- depressione del midollo osseo (produzione ridotta di cellule del sangue)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Colchicina AGEPHA Pharma

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo "EXP.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Colchicina AGEPHA Pharma

- Il principio attivo è colchicina. Ogni compressa contiene 0,5 mg di colchicina.
- Gli altri eccipienti sono gelatina, lattosio monoidrato, magnesio stearato, amido di patata e talco.

Descrizione dell'aspetto di Colchicina AGEPHA Pharma e contenuto della confezione

Le compresse di Colchicina AGEPHA Pharma sono di colore da bianco a leggermente giallastro, rotonde e biconvesse, con impresso “L1” su un lato e lisce sull’altro lato (diametro di circa 6,0 mm e spessore di circa 3,1 mm) confezionate in blister di Alu/PVC (30 compresse).

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio e produttore

AGEPHA Pharma s.r.o.
Dial’ničná cesta 5
903 01 Senec
Slovacchia

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.