

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 0,5 mg kolchicino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 88,87 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Baltos arba gelsvos spalvos, apvalios, iš abipus išgaubtos tabletės, vienoje pusėje įspaustas užrašas „L1“, o kita pusė lygi (apie 6,0 mm skersmens, apie 3,1 mm storio).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Colchicine AGEPHA Pharma skirtas antrinei aterotrombozės reiškinių profilaktikai suaugusiems pacientams, kuriems nustatyta bent 6 mėnesius stabili vainikinės arterijos liga.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusieji

Rekomenduojama dozė yra 0,5 mg kolchicino vieną kartą per parą. Didžiausia paros dozė yra 0,5 mg. Draudžiama viršyti rekomenduojamą didžiausią dozę. Pirminiai klinikiniai tokio perdozavimo požymiai yra virškinimo trakto sutrikimai, kaip antai viduriavimas, pykinimas ir vėmimas (žr. 4.4 skyrių).

Praleidus kolchicino dozę, praleistą dozę reikia suvartoti kuo greičiau; po to pacientas turi grįžti prie įprasto dozavimo režimo. Praleidus dozę, pacientas negali vartoti dvigubos dozės.

Gydymo trukmė

Kolchiciną galima saugiai vartoti 28 mėnesius.

Senyvi pacientai

Koreguoti dozės nereikia. Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo senyvi pacientai (≥ 65 metų), tačiau labai senyvų pacientų (≥ 75 metų) buvo nepakankamai. Turimi duomenys nerodo kliniškai reikšmingų su amžiumi susijusių saugumo ar veiksmingumo skirtumų. Kadangi senyvų pacientų būna dažniau sutrikusi inkstų funkcija, jiems diagnozuojamos gretutinės ligos ir jie tuo pat metu vartoja kitus vaistinius preparatus, šioje populiacijoje kolchiciną reikia vartoti atsargiai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija šiek tiek sutrikusi (eGFR 60–89 ml/min) arba yra normali (eGFR ≥ 90 ml/min), dozės koreguoti nereikia.

Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams, kuriems nustatytas lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ir kurių eGFR ≥ 50 ml/min, dėl kolchicino nepasireiškia nepageidaujamų

reakcijos. Tačiau kolchicino draudžiama vartoti pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (eGFR < 50 ml/min) (žr. 4.3 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams, kuriems nustatytas kepenų funkcijos sutrikimas, dėl kolchicino nepasireiškia nepageidaujamos reakcijos. Kolchicino draudžiama vartoti pacientams, turintiems sunkių kepenų funkcijos sutrikimų (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją).

Vaikų populiacija

Vaikų populiacijoje antrinei aterotrombozės reiškinių profilaktikai, kaip suaugusiems pacientams, kuriems nustatyta bent 6 mėnesius stabili vainikinės arterijos liga, kolchicinas neskiriamas.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Tabletę reikia nuryti užsigeriant stikline vandens.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Vartojimas kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais arba P-glikoproteino inhibitoriais.
- Pacientai, kuriems jau diagnozuota kraujo diskrazija.
- Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi (eGFR < 50 ml/min).
- Pacientai, turintys sunkių kepenų funkcijos sutrikimų.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Svarbus įspėjimas

Kolchicino terapinis indeksas yra siauras, todėl gali kilti reikšminga sunkaus perdozavimo rizika. Draudžiama viršyti rekomenduojamą didžiausią dozę. Pirminiai klinikiniai tokio perdozavimo požymiai yra virškinimo trakto sutrikimai, kaip antai viduriavimas, pykinimas ir vėmimas. Priklausomai nuo vartojamos dozės, gali pasireikšti kelių organų nepakankamumas, veikiantis įvairias sistemas, įskaitant kvėpavimo, širdies ir kraujagyslių, hematologinę ir nervų sistemas. Pacientai turi būti informuoti apie šiuos galimo perdozavimo požymius, kurie taip pat gali pasireikšti, jeigu būtų ignoruojama sąveika su kitais preparatais. Tokiu atveju reikia apsvarstyti galimybę sumažinti vaistinio preparato dozę arba nutraukti gydymą. Žr. šios preparato charakteristikų santraukos 4.4, 4.5, 4.8 ir 4.9 skyrius. **Prieš vartojimą ir po jo vaistinis preparatas turi būti laikomas vaikams nepasiekiamoje vietoje.**

Širdies ir kraujagyslių sistema

Kolchicino vartojimas pacientams, kuriems diagnozuotas Niujorko širdies asociacijos (NYHA) III arba IV klasės širdies nepakankamumas ir mažesnė nei 35 proc. kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF), nepagrįstas klinikinio veiksmingumo ir saugumo duomenimis. Todėl, svarstant galimybę šiai populiacijai taikyti gydymą kolchicinu, patariama elgtis atsargiai. Sveikatos priežiūros specialistai turi individualiai atidžiai įvertinti galimą naudą ir riziką. Informacijos apie kitas populiacijas, kurios nebuvo įtrauktos į LoDoCo2 tyrimą, rasite 5.1 skyriuje.

Kraujo diskrazija

Kolchicinas gali sukelti mielosupresiją, leukopeniją, granulocitopeniją, trombocitopeniją, pancitopeniją ir aplazinę anemiją, kurios gali kelti grėsmę gyvybei arba būti mirtinos (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius).

Su virškinimo traktu susiję simptomai dažnai yra pirmasis kolchicino toksinio poveikio požymis, todėl, pasireiškus naujiems simptomams, reikia nedelsiant įvertinti jų toksinį poveikį. Vienu metu vartojant vaistinius preparatus, kurie slopina kolchicino metabolizmą, arba sutrikus kepenų ar inkstų funkcijai, kraujo diskrazijos išsivystymo rizika didėja.

Kolchicino draudžiama vartoti pacientams, kuriems jau diagnozuota kraujo diskrazija, kurių inkstų funkcija sutrikusi (eGFR < 50 ml/min) arba kurie turi sunkių kepenų funkcijos sutrikimų, ir draudžiama kartu vartoti stiprių CYP3A4 inhibitorių arba P-glikoproteino inhibitorių (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kuriems yra didesnės sisteminės kolchicino ekspozicijos rizikos veiksnių, reikia vengti tuo pat metu vartoti kolchiciną ir vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius (žr. 4.5 skyrių). Reikia stebėti, ar pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcija sutrikusi, nepasireiškia kolchicino toksinis poveikis.

Toksinis poveikis nervų ir raumenų sistemai

Kolchicinas gali sukelti toksinį poveikį nervų ir raumenų sistemai ir rabdomiolizę. Vienu metu vartojant vaistinius preparatus, kurie mažina kolchicino metabolizmą, arba sutrikus kepenų ar inkstų funkcijai, toksinio poveikio nervų ir raumenų sistemai rizika didėja.

Pasireiškus nervų ir raumenų sistemos toksinio poveikio požymiams, būtina nutraukti gydymą kolchicinu, iširti kitas priežastis ir taikyti atitinkamą gydymą. Vienu metu vartojant kolchiciną ir HMG CoA reduktazės inhibitorius, kaip antai atorvastatiną, rozuvastatiną, simvastatiną ir kitus lipidų kiekį mažinančius vaistinius preparatus, gemfibrozilą, fibratus ir digoksiną, gali sustiprėti miopatijos vystymasis (žr. 4.5 skyrių).

Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams, turintiems bet kokių inkstų funkcijos sutrikimų, nepasireiškia kolchicino sukeltos nepageidaujamos reakcijos. Žinoma, kad kolchicinas pašalinamas iš organizmo per inkstus; vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas buvo susietas su kolchicino toksiniu poveikiu. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, gali sumažėti kolchicino ir jo metabolitų klirensas šlapime.

Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams, turintiems bet kokių kepenų funkcijos sutrikimų, nepasireiškia kolchicino sukeltos nepageidaujamos reakcijos. Kolchiciną daugiausia metabolizuoja kepenys; sunkus kepenų funkcijos sutrikimas buvo susietas su kolchicino toksiniu poveikiu. Kepenų klirensas gali būti gerokai mažesnis, o pacientų, turinčių lėtinių kepenų funkcijos sutrikimų, plazmos pusinis eliminacijos laikas gali būti ilgesnis.

Vaisingo amžiaus moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Atsižvelgiant į kolchicino veikimo mechanizmą (žr. 5.3 skyrių), vaisingo amžiaus moterys turi: vartodamos kolchiciną ir iki mėnesio po gydymo pabaigos naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones. Pacientams vyrams negalima pradėti vaikų gydymo kolchicinu laikotarpiu ir iki 3 mėnesių po paskutinės vaistinio preparato dozės išgėrimo.

Geriamuosius kontraceptikus vartojančioms moterims kolchiciną reikia skirti atsargiai ir reikia stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamos reakcijos.

Atsižvelgiant į ikiklinikinių toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų rezultatus ir kolchicino veikimo mechanizmą, gydymo laikotarpiu rekomenduojama naudoti tinkamas kontracepcijos priemones (žr. 4.6 skyrių).

Pagalbinė medžiaga (laktozė)

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatyti reti paveldimi sutrikimai – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės trūkumas arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sunki vaistinių preparatų sąveika

Šį vaistinį preparatą vartojant kartu su stipriais P-gp inhibitoriais ir (arba) stipriais CYP3A4 inhibitoriais, padidėja kolchicino ekspozicija, o tai gali sukelti kolchicino toksinį poveikį, įskaitant mirtį. Vartoti tokių preparatų vienu metu su kolchicinu negalima (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius, 1 lentelę).

Kolchicino sąveika su kitais vaistiniais preparatais nebuvo tiriama, tačiau viešai skelbiami duomenys ir informacija, susiję su kolchicino sąveika su kitais vaistiniais preparatais, kuri gali pasireikšti vartojant šį vaistinių preparatą.

Kolchicinas yra eliminacijos sistemos nešiklio P-glikoproteino (P-gp) substratas. Iš ištirtų citochromo P450 fermentų CYP3A4 daugiausia buvo susijęs su kolchicino metabolizmu. Jei kolchicinas vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina P-gp, iš kurių dauguma taip pat slopina CYP3A4, tikėtina, kad kolchicino koncentracija gali būti didesnė.

Gydytojai turi pasirūpinti, kad kolchicinas būtų skiriamas tinkamiems pacientams, ir atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia toksinio poveikio požymių ir simptomų, kuriuos lemia dėl sąveikos su kitais vaistiniais preparatais padidėjusi kolchicino ekspozicija. Reikia nedelsiant įvertinti kolchicino toksinio poveikio požymius ir simptomus, taip pat, įtariant toksinį poveikį, apsvarstyti galimybę gydymą kolchicinu sustabdyti arba nutraukti.

Toliau pateiktoje 1 lentelėje išvardyti vaistiniai preparatai yra nustatyti remiantis pranešimais apie sąveikos su kitais vaistiniais preparatais atvejus ar tyrimais arba galima sąveika dėl numatyto sąveikos masto ir sunkumo (t. y. tie, kurių skirti draudžiama).

1 lentelė. Nustatyta arba galima vaistinių preparatų sąveika

Vienu metu vartojamų preparatų klasė arba maistas	Patvirtinti ir numatyti gydymo rezultatai	Klinikinė pastaba
Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai: atazanaviras, klaritromicinas, darunaviras / ritonaviras, indinaviras, itraconazolas, ketokonazolas, lopinaviras / ritonaviras, nefazodonas, nelfinaviras, ritonaviras, sakvinaviras, telitromicinas, tipranaviras / ritonaviras	Nustatyta, kad kolchicino koncentracija plazmoje labai padidėja. Gauta pranešimų apie mirtiną kolchicino toksinį poveikį, pasireiškusių vartojant stiprų CYP3A4 inhibitorių klaritromiciną. Taip pat numatoma, kad vartojant kitus stiprius CYP3A4 inhibitorius, kolchicino koncentracija plazmoje gerokai padidės.	Kolchicino draudžiama vartoti kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (žr. 4.3 skyrių).
Vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai: amprenaviras, aprepitantas, diltiazemas, eritromicinas, flukonazolis, fosamprenaviras (amprenaviro pirmtakas), greipfruto sultys, verapamilis	Nustatyta, kad kolchicino koncentracija plazmoje labai padidėja. Gauta pranešimų apie toksinio poveikio nervų ir raumenų sistemai atvejus, susijusius su diltiazemo ir verapamilio sąveika.	Įvertinkite galimą naudą ir riziką ir atidžiai stebėkite, ar pacientams nepasireiškia toksinio poveikio požymiai ar simptomai. Senyviems pacientams ir vidutinio sunkumo inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimų turintiems pacientams kolchicino negalima vartoti kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais.
Stiprūs P-gp inhibitoriai: ciklosporinas, ranolazinas	Nustatyta, kad kolchicino koncentracija plazmoje labai padidėja. Gauta pranešimų apie mirtiną kolchicino toksinį poveikį, pasireiškusių kartu vartojant P-gp inhibitorių ciklosporiną. Taip pat numatoma, kad vartojant kitus P-	Kolchicino draudžiama vartoti kartu su stipriais P-gp inhibitoriais (žr. 4.3 skyrių).

	gp inhibitorius, labai padidėja kolchicino koncentracija plazmoje.	
HMG-CoA reduktazės inhibitoriai: atorvastatinas, rozuvastatinas, simvastatinas	Farmakokinetinė ir (arba) farmakodinaminė sąveika: kai vienas vaistinis preparatas buvo įtrauktas į stabilų ilgalaikį kito gydymo režimą, pasireiškė miopatija ir rabdomiolizė (įskaitant mirtį).	Atidžiai stebėkite, ar pacientams nepasireiškia raumenų skausmo, jautrumo arba silpnumo požymių ar simptomų, ypač taikant pirminį gydymą; kreatinfosfokinazės (KFK) stebėsena nebūtinai padės išvengti sunkios miopatijos.
Kiti lipidų kiekį mažinantys vaistiniai preparatai: fibratai, gemfibrozilis		
Rusmenės glikozidai: digoksinas	P-gp substratas; gauta pranešimų apie rabdomiolizę.	

Vaistinio preparato vartojimas su maistu ir gėrimais

Pacientams patariama nevartoti greipfrutų ir greipfrutų sulčių kartu su kolchicinu, nes dėl jų padidėja kolchicino ekspozicija.

Geriamieji kontraceptikai

Kolchicinas gali sąveikauti su geriamaisiais kontraceptikais, pvz., noretindronu / etinilestradioliu, ir gali sukelti tokias nepageidaujamas reakcijas, kaip viduriavimas, pykinimas, skausmas viršutinėje pilvo dalyje, šaltas prakaitas ir kt. Geriamuosius kontraceptikus vartojančioms moterims kolchicinas turi būti skiriamas atsargiai ir reikia stebėti nepageidaujamas reakcijas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Atsižvelgiant į kolchicino veikimo mechanizmą, kuris sutrikdo mikrovamzdelių polimerizaciją ir ląstelių dalijimąsi, kolchicinas gali neigiamai paveikti gametogenezę (žr. 5.3 skyrių).

Gydymo kolchicinu laikotarpiu ir bent mėnesį po gydymo nutraukimo vaisingos moterys turi vartoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Pacientams vyrams negalima pradėti vaikų gydymo kolchicinu laikotarpiu ir bent tris mėnesius po gydymo šiuo vaistiniu preparatu nutraukimo.

Nėštumas

Atlikus tyrimus su gyvūnais, nustatyta, kad kolchicinas yra toksiškas embrionui ir teratogeniškas, o tai atitinka jo farmakologinį aktyvumą, įskaitant poveikį chromosomų atsiskyrimui ir ląstelių dalijimuisi (žr. 5.3 skyrių).

Remiantis mokslinėje literatūroje paskelbtais žmonių duomenimis, daugiausia gautais ilgą laiką vartojant kolchiciną šeiminei bruceliozei ir kitoms uždegiminėms ligoms gydyti, nenustatyta padidėjusios sunkių įgimtų formavimosi ydų, persileidimo arba nepageidaujamų nėštumo pasekmių rizikos, kai šis vaistinis preparatas vartojamas terapinėmis dozėmis. Tačiau duomenų apie nėščiąsias, sergančias išemine širdies ir kraujagyslių liga, yra nedaug.

Atsargumo sumetimais kolchicinas turi būti nevartojamas nėštumo metu, nebent gydymas moteriai būtinas dėl klinikinės būklės.

Žindymas

Kolchicinas išsiskiria į žindančios moters pieną. Žindomas kūdikis gali gauti iki maždaug 10 proc. pagal žindančios moters svorį pakoreguotos dozės.

Paskelbtuose duomenyse apie nepageidaujamas reakcijas žindomiems kūdikiams, kurie patyrė kolchicino ekspoziciją, nepranešama. Vis dėlto, atsižvelgiant į kolchicino farmakologinį aktyvumą, galimo pavojaus žindomam kūdikiui atmesti negalima.

Sprendimą, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo kolchicinu, reikia priimti atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą žindančiai moteriai.

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad kolchicinas gali pakenkti tiek patinų, tiek patelių vaisingumui, įskaitant poveikį spermatogenezei ir oogenezei (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kolchicinas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant kolchiciną, dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra virškinimo trakto sutrikimai. Šie požymiai neretai yra pirmieji toksinio poveikio požymiai ir gali rodyti, kad gydymą būtina nutraukti. Šios nepageidaujamos reakcijos yra, be kita ko, viduriavimas, pykinimas, vėmimas ir pilvo skausmas arba spazmai.

Gauta ankstesnių duomenų apie tai, kad kolchicinas gali turėti toksinį poveikį nervų ir raumenų sistemai, kuris gali pasireikšti kaip raumenų skausmas ar silpnumas (žr. 4.4 skyrių). Su kolchicinu siejami sunkūs toksinio poveikio požymiai: mielosupresija, diseminuota intravaskulinė koaguliacija ir inkstų, kepenų, kraujotakos ir centrinės nervų sistemų sutrikimai.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Gauta pranešimų apie toliau nurodytas nepageidaujamas reakcijas, išvardytas pagal organų klasę ir dažnį, kai kolchicinas buvo vartojamas taikant ilgalaikį gydymą pagal kitas indikacijas.

Šių nepageidaujamų reakcijų dažnis nežinomas, jeigu jos nėra įtrauktos į vieną iš šių klasifikacijų:

Labai dažnos: $\geq 1/10$;

Dažnos: nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$;

Nedažnos: nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$

Retos: nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$

Labai retos: $< 1/10\,000$

dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Sisteminė organų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Nedažna	Pneumonija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnis nežinomas	Neutropenija
	Dažnis nežinomas	Leukopenija
	Dažnis nežinomas	Trombocitopenija
	Dažnis nežinomas	Pancitopenija / kaulų čiulpų funkcijos slopinimas
Kraujagyslių sutrikimai	Nedažna	Intrakranialinė hemoragija
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas
	Labai dažnas	Pykinimas
	Dažnas	Vėmimas
	Dažnas	Pilvo skausmas / nemalonūs pojūčiai pilve
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Nedažnas	Padidėjęs transaminazių aktyvumas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Reta	Mialgija
	Dažnis nežinomas	Miopatija
	Dažnis nežinomas	Rabdomiolizė

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Ūmus perdozavimas, viršijantis 0,5 mg/kg (35 mg vidutiniškai 70 kg sveriančiam suaugusiajam), paprastai yra mirtinas. Pranešta apie mirties atvejus pavartojus vos 7 mg vaisto dozę.

Perdozavimo simptomai

Apsinuodijimas kolchicinu pasireiškia trimis vienas po kito einančiais ir paprastai iš dalies sutampančiais etapais. Pirma kolchicino ūminio toksinio poveikio stadija paprastai pasireiškia per 24 valandas nurijus preparatą; jos metu pasireiškia virškinamojo trakto simptomai, kaip antai pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas ir smarkus skysčių praradimas, dėl kurio sumažėja kraujo tūris. Taip pat gali pasireikšti periferinė leukocitozė. Antrame etape, praėjus 24–72 valandoms po vaistinio preparato nurijimo, pasireiškia kelių organų nepakankamumas. Mirtis paprastai įvyksta dėl kvėpavimo slopinimo ir širdies ir kraujagyslių sistemos nepakankamumo. Atsigavus, maždaug po savaitės nuo pirminio nurijimo gali pasireikšti atsinaujinusi leukocitozė.

Gydymas

Specifinio priešnuodžio nėra. Praėjus ne daugiau kaip 1–2 valandoms po vaisto nurijimo, reikia bandyti pašalinti toksinus atliekant skrandžio plovimą, po to – vartoti aktyvintą anglį. Kolchicinas nėra veiksmingai pašalinamas iš organizmo hemodializės būdu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – preparatai podagrai gydyti, preparatai, kurie neturi poveikio šlapimo rūgšties metabolizmui; ATC kodas: M04AC01

Veikimo mechanizmas

Kolchicino veikimo mechanizmas sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių (ŠKS) profilaktikai neištirtas. Manoma, kad kolchicinas veikia uždegiminę reakciją galimai slopindamas granulocitų migraciją į uždegiminę vietą ir sąveiką su mikrovamzdeliais, kuri kartu gali padėti išvengti širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių.

Kolchicinas yra vaistinis preparatas nuo uždegimo, slopinantis mikrovamzdelių polimerizaciją ir koreguojantis uždegimo šaltinius, siejamus su ateroskleroze, įskaitant neutrofilų aktyvumą ir NLRP3 inflamomas. Veikiant šiems mechanizms kolchicinas mažina kraujagyslių uždegimą, kuris, nepaisant optimalaus standartinio gydymo, didina likutinę širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų riziką.

Farmakodinaminis poveikis

Kolchicino farmakodinamika siekiant išvengti išeminių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių nėra visiškai ištirta, tačiau nustatyta, kad vartojant kolchiciną kai kuriuose gyvūnų modeliuose *in vivo* pasireiškia kardiogeninis, priešuždegiminis ir priešaterosklerozinis poveikis, ir jis gali stabilizuoti aterosklerotines plokšteles, sumažindamas uždegiminį aktyvumą ir plokštelių lemiamą apkrovą. Pastebėtas teigiamas kasdien skiriamos 0,5 mg kolchicino terapijos poveikis plokštelėms, nepriklausomai nuo reikšmingo mažo tankio lipoproteinų kiekio sumažėjimo arba didelės statinų

dozės intensyvinimo pacientams po ūminio koronarinio sindromo. Taikant rekomenduojamą šio preparato dozavimą, nustatyto farmakodinaminio poveikio (pvz., poveikio šlapimo rūgšties metabolizmui) nėra.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

LoDoCo2 (ACTRAN12614000093684) buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, daugiacentris tyrimas su pacientais, sergančiais lėtine, stabilia vainikinės arterijos liga (VAL). Į tyrimą buvo įtraukti iš viso 5 522 pacientai: 2 762 pacientai buvo priskirti kolchicino grupei, o 2 760 – placebo grupei; vidutinis jų tolesnio stebėjimo laikotarpis buvo 28,6 mėnesio. Atsitiktinės atrankos būdu pacientai buvo įtraukti į tyrimą tik po to, kai buvo užbaigtas 30 dienų atvirojo modelio tyrimo laikotarpis naudojant mažos dozės kolchiciną, kurio metu pacientai, netoleruojantys kolchicino, nebuvo įtraukti į atsitiktinės atrankos procedūrą. Prieš atliekant atsitiktinę atranką ir įtraukiant pacientą į tyrimą, pacientams buvo nustatytas reikalavimas toleruoti kolchiciną.

Reikalavimus atitinkantys pacientai buvo suaugusieji, sergantys dokumentuota vainikinės arterijos liga, kurią patvirtino invazinė koronarinė angiografija, kompiuterinė tomografija, vainikinės arterijos angiografija arba bent 400 Agatstono vienetų bendras vainikinės arterijos kalcio balas, kuri buvo kliniškai stabili ne mažiau kaip 6 mėnesius. Pacientai, kuriems buvo diagnozuotas vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, sunkus širdies nepakankamumas, sunki širdies vožtuvų liga arba žinomas kolchicino netoleravimas, nebuvo įtraukti į tyrimą.

Pradinės skirtingų gydymo grupių charakteristikos iš esmės buvo subalansuotos. Vidutinis tyrimo populiacijos amžius buvo maždaug 66 metai, dauguma pacientų buvo vyrai. Daugumai dalyvių buvo nustatyti širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos veiksniai ir buvo taikomas standartinis antrinis profilaktinis gydymas, įskaitant lipidų kiekį mažinančius vaistinius preparatus ir trombocitų agregaciją slopinančius vaistinius preparatus.

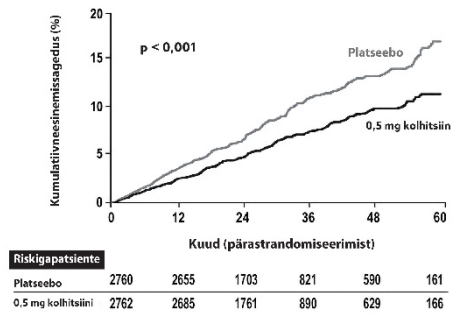
Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmo mirties nuo širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų, spontaneo miokardo infarkto, išeminio insulto arba išemijos sukeltos vainikinės arterijos revaskuliarizacijos pasireiškimo.

Palyginti su placebo, gydymas kolchicinu labai sumažino pirminės sudėtinės širdies ir kraujagyslių sistemos vertinamosios baigties riziką (rizikos santykis (RS) 0,69; 95 % pasikliautinis intervalas (PI) 0,57–0,83; $p < 0,001$), t. y. santykinę riziką sumažėjo maždaug 31 %.

Veiksmingumo rezultatų aiškinimas turi tam tikrų apribojimų. Į atsitiktinių imčių gydymo etapą LoDoCo2 įtraukti pacientai buvo įtraukti tik pasibaigus 30 dienų trukmės atvirojo modelio tyrimo su kolchicinu laikotarpiui, per kurį pacientai, kuriems nustatytas ankstyvasis netoleravimas, buvo neįtraukti. Į tyrimo populiaciją nebuvo įtraukti vidutinio sunkumo arba sunkių inkstų funkcijos sutrikimų, sunkaus širdies nepakankamumo ir kitų didelės rizikos būklių pacientai, todėl rezultatų taikomumas šioms populiacijoms gali būti ribotas. Nustatant reiškinį daugiausia dėmesio skirta iš anksto nustatytiems rezultatams širdies ir kraujagyslių sistemos srityje, o su širdies ir kraujagyslių sistema nesusijusių saugumo duomenų surinkta nedaug.

Yra patvirtinamųjų įrodymų iš papildomų atsitiktinių imčių tyrimų ir metaanalizės duomenų, susijusių su aterosklerozine širdies ir kraujagyslių sistemos liga. Tačiau širdies ir kraujagyslių sistemos tyrimų rezultatai yra nevienalyčiai, ypač tarp stabilios vainikinės arterijos ligos ir ūminio miokardo infarkto populiacijų. Atlikus didelio masto atsitiktinių imčių tyrimą CLEAR SYNERGY/OASIS-9 su pacientais, kurie buvo gydomi netrukus po ūminio miokardo infarkto, dėl kolchicino pirminė sudėtinė širdies ir kraujagyslių sistemos vertinamoji baigtis reikšmingai nesumažėjo. Šio tyrimo aiškinimas skiriasi nuo stabilų VAL tyrimų dėl populiacijos skirtumų, tyrimo pradžios po ūminio miokardo infarkto laiko, foninės ūminės intervencinės terapijos, nurodymų dėl vaistinio preparato vartojimo ir tyrimo vykdymo COVID-19 pandemijos metu.

Todėl kolchicino klinikinė nauda pirmiausia nustatyta pacientams, sergantiems stabilia vainikinės arterijos liga.



1 diagrama. Atliekant LoDoCo2 tyrimą, nustatytas bendras pirminių vertinamųjų baigčių dažnis

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetiniai tyrimai buvo atlikti su sveikais 18–45 metų vyrais, kurių KMI – 18,50–30,00 kg/m² (N=55 viename tyrime), kai vaistinis preparatas buvo skiriamas nevalgius ir pavalgius.

Absorbciija

Vyksta geriamojo kolchicino enterohepatinė recirkuliacija. Sveikiems suaugusiems per burną vartojamas kolchicinas absorbuojamas, ir praėjus maždaug 1 valandai po vienkartinės dozės suvartojimo nevalgius, vidutinė C_{max} siekia 2,1 ng/ml.

Nustatytas vidutinis absoliutus kolchicino biologinis įsisavinamumas – maždaug 45 proc.

Maisto poveikis

Biologinio įsisavinamumo tyrimo metu kolchiciną vartojant su labai riebiu, labai kaloringu maistu arba pavartojus tokio maisto, nustatyta, kad reikšmingo maisto poveikio nėra. Kolchiciną galima vartoti su maistu arba be jo.

Nustatyta, kad vidutinė didžiausia kolchicino koncentracija plazmoje pavalgius maždaug per 1,75 val. buvo 1,8 ng/ml.

Pasiskirstymas

Vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris sveikų savanorių organizme yra maždaug 1 300 l. Kolchicinas jungiasi prie serumo baltymo $39 \pm 5\%$, daugiausia prie albumino, nesvarbu, kokia yra jo koncentracija. Įvykus reabsorbacijai, jis greitai pašalinamas iš plazmos ir pasiskirsto po įvairius audinius. Didelė kolchicino koncentracija randama leukocituose, inkstuose, kepenyse ir blužnyje. Kolchicinas prasiskverbia pro placentą. Kolchicinas taip pat patenka į žindančios moters pieną. Kolchicinas taip pat gali prasiskverbti pro kraujo–galvos smegenų barjerą ir kauptis galvos smegenyse, kuriose yra didelis tubulino kiekis.

Biotransformacija

Kolchicinas demetilinamas į du pirminius metabolitus – 2-O-demetilkolchiciną ir 3-O-demetilkolchiciną (atitinkamai 2 ir 3-DMC) ir vieną nereikšmingą metabolitą 10-O-demetilkolchiciną (dar vadinamą kolchicinu). *In vitro* tyrimuose, kuriuose buvo naudojamos žmogaus kepenų mikrosomos, nustatyta, kad CYP3A4 dalyvauja kolchicino metabolizme 2- ir 3-DMC sergančių pacientų organizme. Šių metabolitų koncentracija plazmoje yra mažesnė nei 5 proc. pirminio vaisto.

Eliminacija

Sveikiems savanoriams (n=12) su šlapimu nepakitusia forma išsiskyrė 40–65 proc. per burną vartoto kolchicino 1 mg dozės. Tikėtina, kad enterohepatinė recirkuliacija ir tulžies ekskrecija taip pat atliks

tam tikrą vaidmenį šalinant kolchiciną. Išgėrus vieną 0,5 mg per parą dozę, vidutinis veiksmingas pusinės eliminacijos laikas sveikiems savanoriams yra 19 valandų. Kolchicinas yra P-gp substratas. Kolchicinas nepašalinamas iš organizmo hemodializės būdu.

Sutrikusi inkstų funkcija

Neatlikta jokio specialaus farmakokinetinio tyrimo su skirtingo laipsnio inkstų funkcijos sutrikimą turinčiais pacientais, kuriems buvo paskirtas kolchicinas. Paskelbtame pranešime aprašytas kolchicino (1 mg) išsiskyrimas šeimine brucelioze sergančių jaunų suaugusių vyrų ir moterų, kurių inkstų funkcija buvo normali arba kurie sirgo galutinės stadijos inkstų liga ir kuriems būtina dializė, organizme. Pacientų, kuriems buvo diagnozuota galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), organizme buvo 75 proc. mažesnis kolchicino klirensas (0,17, palyginti su 0,73 l/h/kg) ir pailgėjęs pusinės eliminacijos iš plazmos laikas (18,8 val., palyginti su 4,4 val.), palyginti su šeimine brucelioze sergančiais tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija nebuvo sutrikusi. Dar viename tyrime su 8 sveikais tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija nesutrikusi, 8 tiriamaisiais, kuriems nustatytas lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ir 8 tiriamaisiais, kuriems buvo diagnozuota GSIL, prieš hemodializę ir po jos buvo skirta viena 0,6 mg kolchicino dozė. Iš rezultatų buvo matyti, kad kolchicino ekspozicija tiriamųjų, kurių inkstų funkcija nesutrikusi, inkstų funkcija sutrikusi arba kuriems diagnozuotas lengvas funkcijos sutrikimas arba GSIL, prieš hemodializę ir jos metu (24,7–31,7 ng·h/ml), buvo panaši, bet pacientų, kuriems buvo diagnozuotas vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (atitinkamai 48,9 ir 48,0 ng·h/ml), organizme buvo iki dviejų kartų didesnė. Iš dializato atgautas labai nedidelis kolchicino dozės kiekis (vidurkis – 5,2 %).

Sutrikusi kepenų funkcija

Nebuvo atlikta jokio specialaus farmakokinetinio tyrimo su pacientais, kuriems buvo nustatytas įvairaus laipsnio kepenų funkcijos sutrikimas. Iš paskelbtų pranešimų apie IV kolchicino farmakokinetiką pacientų, sergančių sunkia lėtine kepenų liga, taip pat pacientų, kuriems diagnozuota alkoholinė arba pirminė tulžies cirozė ir kurių inkstų funkcija nesutrikusi, organizme matyti, kad skirtumai tarp pacientų yra labai dideli. Palyginti su sveikais tiriamaisiais, kai kuriems pacientams, kuriems diagnozuota lengvos formos arba vidutinio sunkumo cirozė, kolchicino klirensas gerokai sumažėja ir pusinės eliminacijos iš plazmos laikas pailgėja. Pacientams, kuriems diagnozuota pirminė tulžies cirozė, nuoseklių tendencijų nenustatyta. Nėra duomenų apie pacientų, turinčių sunkių kepenų funkcijos sutrikimų (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), farmakokinetines savybes.

Vaikų populiacija

Jokių vaikų farmakokinetinių duomenų nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bendroji toksikologija

Su kolchicinu nebuvo atlikta jokių bendrųjų toksikologinių tyrimų, tačiau jokių konkrečių susirūpinimą keliančių saugumo klausimų, išskyrus tuos, kurie susiję su žinomomis kolchicino farmakodinaminėmis savybėmis, nenustatyta. Bet koks kolchicino perdozavimo atvejis gali būti mirtinas. Atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus, nuo dozės priklausomos nepageidaujamos reakcijos daugiausia pasireiškė sparčiai besidauginančiuose audiniuose, įskaitant virškinimo traktą, kaulų čiulpus, limfoidinį audinį ir reprodukcinis organus; pranešta apie kiekvienos rūšies gyvūnų jautrumą.

Kancerogeniškumas

Remiantis dvejų metų tyrimų su pelėmis ir žiurkėmis rezultatais, vartojant kolchiciną per burną iki 3 mg/kg per parą pelėms ir 2 mg/kg per parą žiurkėms dozėmis, kancerogeninio potencialo įrodymų nenustatyta, o tai atitinka ekspoziciją, kuri maždaug 29 ir 38 kartus didesnė už žmonėms rekomenduojamą 0,5 mg/m² dozę.

Genotoksiškumas

Atlikus bakterijų grįžtamųjų mutacijų analizę, nustatyta, kad kolchicinas mutageniškumo požiūriu yra neigiamas. Atliekant chromosomų aberacijos tyrimą auginamose žmogaus baltosiose kraujo ląstelėse, gydant kolchicinu susiformavo mikrobranduoliai. Kadangi paskelbti tyrimai parodė, kad kolchicinas sukelia aneuploidiją iš mitotinio neatsiskyrimo be struktūrinių DNR pokyčių, kolchicinas nelaikomas klastogeniniu, nors mikrobranduoliai susiformuoja.

Toksiškumas reprodukcijai ir vystymuisi

Paskelbti ikiklinikiniai tyrimai parodė, kad kolchicino sukeltas mikrovamzdelių formavimosi sutrikimas turi poveikį mejozei ir mitozei. Vaisingumo tyrimuose taip pat nustatyta sutrikusi spermatozoidų morfologija ir sumažėjusi spermatozoidų koncentracija patinų organizme, taip pat nustatytas poveikis spermatozoidų skverbčiai, antrai mejozės skilčiai ir normaliam skilimui patelių, kurios patyrė kolchicino ekspoziciją, organizme. Be to, iš paskelbtų tyrimų su gyvūnais matyti, kad, kai vaistinio preparato ekspozicija atitinka klinikinių terapinių ribų intervalą arba yra už jį didesnė, kolchicinas sukelia toksišią poveikį embriono ir vaisiaus vystymuisi ir pakitusį postnatalinį vystymąsi.

Kolchicinas sutrikdo mikrovamzdelių formavimąsi ir mitotinės verpstės funkciją, dėl to slopinamas ląstelių dalijimasis. Atliekant tyrimus su gyvūnais, nustatyta, kad kolchicinas buvo toksiškas embrionui ir teratogeniškas, taip pat sukėlė aneuploidiją, chromosomų anomalijas ir sutrikusį embriono vystymąsi. Nepageidaujamas poveikis gyvūnų (patinų ir patelių) vaisingumui nustatytas, įskaitant sutrikusią spermatogenezę, oocitų brendimą ir implantaciją. Šis poveikis priklausė nuo vaistinio preparato dozės ir buvo susijęs su ekspozicijos trukme. Gydant kolchicinu, gauta pranešimų apie žmonėms nustatytus grįžtamos oligospermijos ir azoospermijos atvejus. Priežastinis ryšys galutinai nenustatytas.

Nors šie nustatyti faktai kelia teorinį susirūpinimą dėl toksišio poveikio žmonių reprodukcijai, didelis terapinėmis dozėmis vartojamo kolchicino klinikinis poveikis neparodė nuolatinio nepageidaujamo poveikio pavojaus, susijusio su įgimtomis formavimosi ydomis arba nuolatinio nevaisingumu. Vis dėlto, atsižvelgiant į veikimo mechanizmą ir ikiklinikines išvadas, rekomenduojama naudoti prevencines kontracepcijos priemones (žr. 4.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Laktozės monohidratas
Želatina
Bulvių krakmolai
Talkas
Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio ir PVC lizdinė plokštelė (30 tablečių).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

AGEPHA Pharma s.r.o.
Diaľ ničná cesta 5
903 01 Senec
Slovakija
Tel.: +421 226 226 032
El. paštas: office@agephapharma.com

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2048/001

9. REGISTRAVIMO DATA

Registravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI),
ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį, arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**Sulankstoma dėžutė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg tabletės
kolchicinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 0,5 mg kolchicino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Laktozės monohidratas, želatina, bulvių krakmolai, talkas, magnio stearatas

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė
30 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2048/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Colchicine AGEPHA Pharma

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ**Lizdinės plokštelės pakuotė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg tabletės
kolchicinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AGEPHA Pharma s.r.o.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**6. KITA**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg tabletės kolchicinas

Svarbus įspėjimas!

Gydymo laikotarpiu pasireiškiantis viduriavimas (skystos išmatos daugiau nei 3 kartus per parą), kartu su pykinimu ir vėmimu arba atskirai, gali būti pirmieji perdozavimo, kuris gali būti sunkus, požymiai. Pastebėję šiuos požymius, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, kuris gali sumažinti kolchicino dozę arba nutraukti gydymą šiuo vaistu.

Neviršykite rekomenduojamos dozės. Perdozavus gali pasireikšti sunkus, skausmingas ir negrįžtamas apsinuodijimas.

Žr. šio pakuotės lapelio 2, 3 ir 4 skyrius.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Colchicine AGEPHA Pharma ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Colchicine AGEPHA Pharma
3. Kaip vartoti Colchicine AGEPHA Pharma
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Colchicine AGEPHA Pharma
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Colchicine AGEPHA Pharma ir kam jis vartojamas

Colchicine AGEPHA Pharma sudėtyje yra kolchicino, kuris skiriamas suaugusiems, sergantiems širdies liga (stabilia ne mažiau kaip 6 mėnesius), kurią sukelia širdies raumenį kraujui aprūpinančių kraujagyslių susiaurėjimas arba užsikimšimas (vainikinės arterijos liga) ir kuri yra stabili, siekiant sumažinti:

- širdies smūgio;
- insulto, kurį sukelia sustojęs dalies galvos smegenų aprūpinimas kraujui (išeminis insultas) riziką,
- procedūrų, kurių reikia siekiant atkurti kraujo tėkmę į širdį, kai sumažėjęs deguonies tiekimas į širdies raumenį sukelia simptomus (išemijos sukeltą koronarinę revaskuliarizaciją), poreikį,
- ir širdies arba kraujagyslių ligų sukeltos mirties riziką.

Jis skiriamas kartu su standartiniais vaistais.

Nėra visiškai aišku, kaip veikia Colchicine AGEPHA Pharma veiklioji medžiaga kolchicinas. Tačiau manoma, kad jis mažina uždegimą, apribodamas tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių judėjimą tam tikrose uždegimo vietose ir sutrikdydamas uždegiminių medžiagų išsiskyrimą šių ląstelių viduje. Manoma, kad tai padeda išvengti širdies ir kraujagyslių pažeidimo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Colchicine AGEPHA Pharma

Colchicine AGEPHA Pharma vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija kolchicinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums yra sunkių inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimų;
- jeigu Jums yra kraujo sutrikimų;
- jeigu vartojate tam tikrus vaistus, vadinamus stipriais CYP3A4 inhibitoriais arba P-glikoproteino inhibitoriais:
 - atazanavirą, darunavirą / ritonavirą, indinavirą, lopinavirą / ritonavirą, nelfinavirą, ritonavirą, sakvinavirą, tipranavirą / ritonavirą (*vartojamus ŽIV infekcijai gydyti*);
 - itrakonazolą, ketokonazolą (*vartojamus grybelinėms infekcijoms gydyti*);
 - klaritromiciną, telitromiciną (*vartojamus bakterinėms infekcijoms gydyti*);
 - nefazodoną (*vartojamą depresijai gydyti*);
 - ciklosporiną (*vartojamą siekiant išvengti persodinto organo atmetimo ir (arba) gydyti imunines ligas*);
 - ranolaziną (*krūtinės skausmui ir krūtinės anginai gydyti*).

Jeigu abejojate, kreipkitės į savo sveikatos priežiūros paslaugų teikėją. Šiuos vaistus vartojant kartu su Colchicine AGEPHA Pharma, kolchicino koncentracija jūsų organizme gali būti per didelė, o tai gali sukelti gyvybei pavojingą šalutinį poveikį arba mirtį.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Colchicine AGEPHA Pharma, jeigu Jums aktualus vienas arba daugiau iš šių teiginių:

- Jums yra kepenų arba inkstų funkcijos sutrikimų;
- Jums yra skrandžio ir žarnyno (virškinimo trakto) sutrikimų;
- Jums yra sunkių kraujo sutrikimų.

Colchicine AGEPHA Pharma gali sumažinti kaulų čiulpų aktyvumą (mielosupresija), dėl to gali sumažėti kraujo ląstelių, įskaitant baltąsias kraujo ląsteles (leukopenija), baltąsias kraujo ląsteles, vadinamas granulocitopenija (granulocitopenija), trombocitus – kraujo krešėjimą skatinančias sudedamąsias dalis (trombocitopenija), visų rūšių kraujo ląsteles (pancitopenija) ir būklė, kai kaulų čiulpai negali gaminti kraujo ląstelių (aplazinė anemija), kiekis. Tai gali kelti pavojų gyvybei arba lemti paciento mirtį.

Jeigu Jums pasireikštų bent vienas iš skrandžio ar žarnyno sutrikimų, nebevartokite Colchicine AGEPHA Pharma ir nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, nes šie sutrikimai dažnai yra pirmieji Colchicine AGEPHA Pharma sukeliama šalutinio poveikio požymiai. Tai, be kita ko:

- pykinimas;
- vėmimas,
- skrandžio skausmas ir
- viduriavimas (taip pat žr. 4 skirsnį „Galimas šalutinis poveikis“).
- Jums diagnozuotas sunkus širdies nepakankamumas (III arba IV klasės pagal Niujorko širdies asociacijos klasifikaciją) arba Jūsų širdies kraujo pumpavimo funkcija labai susilpnėjusi – Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad Colchicine AGEPHA Pharma Jums netinka.

Colchicine AGEPHA Pharma gali sukelti šalutinį poveikį nervų ir raumenų sistemai, taip pat raumenų irimą, kuris dažnai sukelia inkstų pažeidimus (rabdomiolizę). Pacientai turi kreiptis į savo gydytoją, jeigu jiems pasireikštų atitinkami simptomai, pvz., raumenų skausmas, jautrumas, tamsios spalvos šlapimas.

Vaikams ir paaugliams

Colchicine AGEPHA Pharma negalima vartoti vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Colchicine AGEPHA Pharma

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Didindami Colchicine AGEPHA Pharma kiekį kraujyje, šie vaistai gali padidinti Colchicine AGEPHA Pharma šalutinio poveikio riziką:

- amprenaviras, fosamprenaviras (amprenaviro pirmtakas) (vartojami ŽIV infekcijai gydyti);
- aprepitantas (vartojamas pykinimui ir vėmimui gydyti);
- diltiazemas, verapamilis (vartojami aukštam kraujospūdžiui gydyti);
- eritromicinas (vartojamas bakterinėms infekcijoms gydyti);
- flukonazolas (vartojamas grybelinėms infekcijoms gydyti);
- atorvastatinas, rozuvastatinas, simvastatinas (vartojami padidėjusiam cholesterolio kiekiui gydyti);
- fibratai, gemfibrozilas (vartojami padidėjusiam trigliceridų / cholesterolio kiekiui gydyti).
- digoksinas (vartojamas esant nereguliariam ir sutrikusiam širdies plakimui)
- noretindronas / etinilestradiolis (vartojami kaip kontraceptinis vaistas siekiant išvengti nėštumo)

Colchicine AGEPA Pharma draudžiama vartoti su šiais stipriais CYP3A4 ir P-gp inhibitoriais, nes jie yra kontraindikuotini:

- klaritromicinu, telitromicinu (vartojamais bakterinėms infekcijoms gydyti);
- itrakonazolu, ketokonazolu (vartojamais grybelinėms infekcijoms gydyti);
- atazanaviru, darunaviru / ritonaviru, indinaviru, lopinaviru / ritonaviru, nelfinaviru, ritonaviru, sakvinaviru, tipranaviru / ritonaviru (vartojamais ŽIV infekcijai gydyti);
- ciklosporinu (vartojamu siekiant išvengti persodinto organo atmetimo ir (arba) gydyti imunines ligas);
- nefazodonu (vartojamu depresijai gydyti);
- ranolazinu (krūtinės skausmui ir krūtinės anginai gydyti).

Colchicine AGEPHA Pharma vartojimas su maistu ir gėrimais

Vartodami Colchicine AGEPHA Pharma, nevalgykite greipfrutų ir negerkite greipfrutų sulčių. Tai gali padidinti pavojų patirti sunkų šalutinį poveikį.

Vaisingo amžiaus moterys ir vyrai

Šis vaistas veikia ląstelių dalijimąsi ir gali turėti poveikį negimusiam vaikui, jeigu šio gydymo laikotarpiu pacientė pastoja. Todėl pastoti galinčios moterys, vartodamos Colchicine AGEPHA Pharma ir bent mėnesį po gydymo nutraukimo, turi naudoti veiksmingas apsaugos nuo nėštumo priemones (kontracepcijos priemones). Pacientams vyrams negalima pradėti vaikų gydymo kolchicinu laikotarpiu ir bent 3 mėnesius po gydymo šiuo vaistu pabaigos.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Šis vaistas veikia ląstelių dalijimąsi ir yra žinoma, kad jis prasiskverbia pro placentą. Turimi duomenys nerodo jokios rizikos negimusiam vaikui, tačiau yra pranešimų apie genetinių anomalijų, įskaitant Dauno sindromą, atvejus, nustatytus vartojant šį vaistinį preparatą, nors ši rizika atliekant tyrimus nepatvirtinta. Todėl Colchicine AGEPHA Pharma negalima vartoti nėštumo metu, nebent dėl klinikinės būklės moteriai būtinas gydymas kolchicinu.

Žindymas

Colchicine AGEPHA Pharma veiklioji medžiaga kolchicinas patenka į motinos pieną. Jeigu žindote, prieš vartodama Colchicine AGEPHA Pharma, pasitarkite su savo gydytoju. Jūsų gydytojas nuspręs, ar Jums reikia nutraukti žindymą.

Vaisingumas

Jeigu planuojate susilaukti vaikų, prieš pradėdami vartoti Colchicine AGEPHA Pharma, pasitarkite su savo gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kolchicinas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

Colchicine AGEPHA Pharma sudėtyje yra laktozės

Colchicine AGEPHA Pharma sudėtyje yra laktozės. Jeigu Jūsų gydytojas yra sakęs, kad netoleruojate kurio nors iš cukrų, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti Colchicine AGEPHA Pharma.

3. Kaip vartoti Colchicine AGEPHA Pharma

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra 0,5 mg kartą per parą. Colchicine AGEPHA Pharma galima vartoti su maistu arba be jo.

Nekeiskite Jums paskirtos vaistinio preparato dozės ir nenutraukite jo vartojimo nepasitarę su savo sveikatos priežiūros paslaugų teikėju.

Colchicine AGEPHA Pharma tiekiamas per burną vartojamų tablečių forma.

Ką daryti pavartojus per didelę Colchicine AGEPHA Pharma dozę?

Pavartoję per didelę Colchicine AGEPHA Pharma dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba artimiausią skubiosios medicininės pagalbos skyrių. Pasiimkite šį lapelį ir likusias tabletes, kad galėtumėte parodyti gydytojui, ką išgėrėte.

Išgėrus per didelę dozę, Colchicine AGEPHA Pharma gali sukelti sunkų šalutinį poveikį, kuris gali kelti grėsmę gyvybei. Ankstyvieji perdozavimo simptomai (kurie pasireiškia vidutiniškai po 3 valandų, bet gali ir vėliau) gali būti pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas su krauju ir sumažėjęs kraujospūdis.

Pamiršus išgerti Colchicine AGEPHA Pharma

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu pamiršote išgerti Jums paskirtą vaisto dozę ir beveik laikas išgerti kitą dozę, negerkite dar vienos praleistos dozės ir toliau laikykitės Jums paskirto dozavimo režimo.

Išgerkite praleistą vaisto dozę kai tik prisiminsite, jei iki kitos dozės liko pakankamai laiko.

Jeigu nesate tikri, visada pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

Nustojus vartoti Colchicine AGEPHA Pharma

Staiga nutraukus šio vaisto vartojimą, simptomai, kurie pasireiškė prieš pradėdant gydymą, gali atsinaujinti. Jeigu svarstote galimybę nutraukti gydymą kolchicinu, visada pasitarkite su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nebevartokite Colchicine AGEPHA Pharma ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba artimiausią skubiosios medicininės pagalbos skyrių, jei Jums pasireikštų toliau nurodytas šalutinis poveikis.

Perdozavimo arba sunkaus toksinio poveikio požymiai

Stiprus arba ilgai trunkantis viduriavimas, pykinimas, vėmimas ar pilvo skausmas gali būti ankstyvi kolchicino perdozavimo, kuris gali būti sunkus ar pavojingas gyvybei, požymiai.

Raumenų funkcijos sutrikimai

Raumenų skausmas, jautrumas arba silpnumas, ypač jei jaučiatės prastai, karščiuojate arba pastebėjote tamsų arba rausvai rudą šlapimą. Tai gali būti raudoniųjų raumenų požymiai (sunkus raumenų irimas,

galintis pažeisti inkstus).

Raumenų skausmas, jautrumas arba silpnumas – retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 1 000).

Rabdomiolizė – dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kraujo sutrikimai

Tokie simptomai kaip neįprastos kraujosruvos ar kraujavimas, dažnos infekcijos – karščiavimas, gerklės skausmas ar burnos opos, neįprastas nuovargis, išblyškusi oda ar dusulys. Tai gali būti sunkių kraujo sutrikimų, pvz., sumažėjusio kraujo ląstelių kiekio (įskaitant leukopeniją, neutropeniją, trombocitopeniją, pancitopeniją ar kitus kaulų čiulpų sutrikimus), požymiai.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kitas šalutinis poveikis

Kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją, jeigu Jums pasireikštų bent vienas iš toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinių.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viduriavimas,
- pykinimas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- vėmimas,
- pilvo skausmas arba nemalonūs pojūčiai pilve.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- plaučių infekcija (pneumonija),
- padidėjęs kepenų fermentų (transaminazių) aktyvumas,
- kraujavimas kaukolės ertmėje (intrakranijinė hemoragija).

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- raumenų skausmas (mialgija);

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- raumenų liga (miopatija),
- sunkus raumenų pažeidimas (rabdomiolizė),
- sumažėjęs kraujo ląstelių kiekis (įskaitant neutropeniją, leukopeniją, trombocitopeniją, pancitopeniją),
- kaulų čiulpų funkcijos slopinimas (sumažėjusi kraujo ląstelių gamyba).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Colchicine AGEPHA Pharma

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Colchicine AGEPHA Pharma sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra kolchicinas. Kiekvienoje tabletėje yra 0,5 mg kolchicino.
- Kitos pagalbinės medžiagos yra želatina, laktozė monohidratas, magnio stearatas, bulvių krakmolai ir talkas.

Colchicine AGEPHA Pharma išvaizda ir kiekis pakuotėje

Colchicine AGEPHA Pharma tabletės yra baltos arba gelsvos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos tabletės, vienoje pusėje įspaustas užrašas „L1“, kita pusė lygi (apie 6,0 mm skersmens ir apie 3,1 mm storio), supakuotos į aliuminio ir PVC lizdinę plokštelę (30 tablečių).

Registruotojas ir gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.