

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Colchicine AGEPHA Pharma 0.5 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 0.5 mg ta' kolkičina.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola fiha 88.87 mg ta' lactose monohydrate.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Pilloli bojod għal kemxejn sofor, tondi, bikonvessi, imnaqqxa b'"L1" fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra (dijametru ta' madwar 6.0 mm, ħxuna ta' madwar 3.1 mm).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Colchicine AGEPHA Pharma huwa indikat għall-prevenzjoni sekondarja ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti adulti bil-marda koronarja stabbli għal mill-inqas 6 xhur.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Adulti

Id-doża rakkomandata hija ta' 0.5 mg ta' kolkičina darba kuljum. Id-doża massima ta' kuljum hija ta' 0.5 mg. Id-doża massima rakkomandata m'għandhiex tinqabeż. Il-manifestazzjonijiet kliniċi inizzjali ta' doża eċċessiva bħal din jinkludu disturbi gastrointestinali bħal dijarea, nawsja, u rimettar (ara sezzjoni 4.4).

Jekk tinqabeż doża tal-kolkičina, id-doża maqbuża għandha tittiehed malajr kemm jista' jkun, u l-pazjent għandu jerga' lura għall-iskeda tad-dożaġġ normali. Jekk tinqabeż doża, il-pazjent ma għandux jirdoppja d-doża li jmiss.

Tul tat-Trattament: Colchicine jista' jintuża b'mod sigur għal perjodu ta' 28 xahar.

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża. Studji kliniċi kienu jinkludu pazjenti anzjani (≥ 65 sena); madankollu, pazjenti anzjani ħafna (≥ 75 sena) kienu sottorappreżentati. L-evidenza disponibbli ma tindikax differenza klinikament rilevanti relatata mal-età fis-sigurtà jew fl-effikaċja. Minħabba li l-indeboliment tal-kliewi, il-kundizzjonijiet komorbidi u l-mediċini konkomitanti huma aktar komuni f'pazjenti anzjani, il-kolkičina għandha tintuża b'kawtela f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-kliewi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti bi tnaqqis ħafif (eGFR 60-89 mL/min) fil-funzjoni tal-kliewi jew b'funzjoni tal-kliewi normali (eGFR ≥ 90 mL/min).

Pazjenti bi tnaqqis ħafif sa moderat fil-funzjoni tal-kliewi b'eGFR ≥ 50 mL/min

għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi tal-kolkičina. Madankollu, il-kolkičina hija kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (eGFR < 50 mL/min) (ara sezzjoni 4.3).

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi tal-kolkičina. Il-kolkičina hija kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child Pugh C).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' kolkičina fil-popolazzjoni pedjatrika għal indikazzjoni ta' prevenzjoni sekondarja ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti adulti b'marda koronarja stabbli għal mill-inqas 6 xhur.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Il-pillola għandha tinbela' ma' tazza ilma.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- L-ghoti flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 jew inibituri tal-P-glikoproteina.
- Pazjenti b'diskrazzji tad-demem preeżistenti.
- Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (eGFR < 50 mL/min).
- Pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Twissija importanti

Il-kolkičina għandha indiċi terapewtiku dejjaq, li jagħmilha suxxettibbli għal riskji sinifikanti ta' doża eċċessiva severa. Id-doża massima rakkomandata m'għandhiex tinqabeż. Il-manifestazzjonijiet kliniċi inizjali ta' doża eċċessiva bħal din jinkludu disturbi gastrointestinali bħal dijarea, nawsja, u rimettar. Skont id-doża mehuda, tista' tirriżulta insuffiċjenza potenzjali ta' organi multipli, li taffettwa diversi sistemi inklużi s-sistema respiratorja, kardjovaskulari, ematoloġika u nervuża. Il-pazjenti għandhom ikunu konxji ta' dawn is-sinjali ta' dożaġġ eċċessiv possibbli, li jista' jsehh ukoll jekk l-interazzjonijiet jiġu injorati. F'dan il-każ, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża jew twaqqif tat-trattament. Jekk joghġbok irreferi għas-sezzjonijiet 4.4, 4.5, 4.8 u 4.9 ta' dan l-SmPC. Il-prodott mediċinali għandu jinżamm fejn ma jintlaħaq minn oħrajn qabel u wara l-użu.

Kardjovaskulari

L-użu tal-kolkičina f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb tal-Klassi III jew IV tan-New York Heart Association (NYHA) u bi frazzjoni ta' hrug mill-ventrikular tax-xellug (LVEF) ta' inqas minn 35 % mhuwiex appoġġat minn *data* klinika dwar l-effikaċja u s-sigurtà. Għalhekk, hija rakkomandata l-kawtela meta jiġi kkunsidrat it-trattament bil-kolkičina f'din il-popolazzjoni. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jivvalutaw bir-reqqa l-benefiċċji u r-riskji potenzjali fuq bażi individwali. Għal informazzjoni dwar popolazzjonijiet oħra esklużi mill-istudju LoDoCo2, irreferi għas-Sezzjoni 5.1.

Diskrazzji tad-demem

Il-kolkičina tista' tikkawża majelosoppressjoni, lewkopenija, granulocitopenija, trombocitopenija, panċitopenija, u anemija aplastika, li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja jew fatali (*ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8*).

Sintomi gastrointestinali spiss ikunu l-ewwel sinjal ta' tossiċità tal-kolkičina, għalhekk sintomi godda għandhom iwasslu għal evalwazzjoni għat-tossiċità. L-użu konkomitanti ta' prodotti mediċinali li jnaqqsu l-metaboliżmu tal-kolkičina jew il-preżenza ta' indeboliment tal-fwied jew tal-kliwi jżid ir-riskju li jiġu żviluppati diskrazzji tad-demem.

L-użu tal-kolkičina f'pazjenti b'diskrazzji tad-demem preeżistenti, indeboliment tal-kliwi (eGFR <50 mL/min), jew disfunzjoni severa tal-fwied, u l-użu konkomitanti ta' inibituri qawwija ta' CYP3A4 jew inibituri ta' P-glikoproteina huwa kontraindikant (*ara sezzjoni 4.3*). L-użu konkomitanti ta' inibituri moderati ta' CYP3A4 mal-kolkičina għandu jiġi evitat f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għal esponiment sistemiku miżjud tal-kolkičina (*ara sezzjoni 4.5*). Pazjenti bi kwalunkwe grad ta' indeboliment tal-kliwi u indeboliment tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati għat-tossiċità tal-kolkičina.

Tossiċità newromuskolari

Il-kolkiċina tista' tikkawża tossiċità newromuskolari u rabdomijolizi. L-użu konkomitanti ta' prodotti mediċinali li jnaqqsu l-metaboliżmu tal-kolkiċina jew il-preżenza ta' indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi jżid ir-riskju li tiġi żviluppata tossiċità newromuskolari.

Jekk pazjent jiżviluppa sinjali ta' tossiċità newromuskolari, il-kolkiċina għandha titwaqqaf, kawżi oħra għandhom jiġu investigati u ttrattati b'mod xieraq. L-użu konkomitanti tal-kolkiċina u inibituri ta' HMG CoA reductase, bħal atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin u prodotti mediċinali oħra għat-tnaqqis tal-lipidi, gemfibrozil, fibrati u digoxin jista' jsaħħaħ l-iżvilupp ta' mijopatiya (*ara sezzjoni 4.5*).

Pazjenti bi kwalunkwe grad ta' indeboliment tal-kliewi għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi tal-kolkiċina. Huwa magħruf li l-kolkiċina tiġi eliminata mill-kliewi, u l-preżenza ta' indeboliment tal-kliewi moderat sa sever giet assoċjata mat-tossiċità tal-kolkiċina. It-tneħħija mill-awrina tal-kolkiċina u l-metaboliti tagħha tista' titnaqqas f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi indebolita.

Pazjenti bi kwalunkwe grad ta' indeboliment tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi tal-kolkiċina. Il-kolkiċina tiġi mmetabolizzata primarjament mill-fwied, u indeboliment sever tal-fwied gie assoċjat mat-tossiċità tal-kolkiċina. It-tneħħija mill-fwied tista' titnaqqas b'mod sinifikanti, u n-nofs haġja tal-plażma tista' tittawwal f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied kroniku.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal /Kontraċettivi fl-irġiel u n-nisa

Minhabba l-mekkaniżmu ta' azzjoni tal-kolkiċina (*ara sezzjoni 5.3*), nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw metodu effettiv ħafna ta' kontraċettivi waqt li jkunu qed jirċievu l-kolkiċina u sa xahar wara t-tmiem tat-trattament. Il-pazjenti rġiel m'għandhomx ikollhom tfal waqt it-terapija bil-kolkiċina, u sa 3 xhur wara l-aħħar doża tat-trattament.

Nisa li jużaw kontraċettivi orali għandhom jingħataw il-kolkiċina b'kawtela u jiġu osservati għal reazzjonijiet avversi.

Abbażi tas-sejbiet tat-tossiċità riproduttiva mhux kliniċi u l-mekkaniżmu ta' azzjoni tal-kolkiċina, huma rakkomandati miżuri kontraċettivi xierqa matul it-trattament (*ara sezzjoni 4.6*).

Eċċipjent (lactose)

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, defiċjenza totali tal-lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet Mediċinali Serji

L-għoti flimkien tal-kolkiċina ma' inibituri qawwija ta' P-gp u/jew inibituri qawwija ta' CYP3A4 se jżid l-esponiment għall-kolkiċina, li jista' jwassal għal tossiċità indotta mill-kolkiċina, inklużi fatalitajiet. Tali użu konkomitanti huwa kontraindikati (*ara sezzjoni 4.3, u sezzjoni 4.5, Tabella 1*).

Il-kolkiċina ma gietx studjata għall-interazzjonijiet mediċinali, madankollu fid-dominju pubbliku huma ppreżentati *data* u informazzjoni disponibbli relatati mal-potenzjal tal-interazzjoni mediċinali u l-kolkiċina.

Il-kolkiċina hija sottostrat tat-trasportatur tal-effluss P-glikoproteina (P-gp). Mill-enzimi taċ-ċitokromu P450 ittestjati, CYP3A4 kien involut l-aktar fil-metaboliżmu tal-kolkiċina. Jekk il-kolkiċina tingħata ma' prodotti mediċinali li jinibixxu P-gp, li ħafna minnhom jinibixxu wkoll CYP3A4, hija probabbli żieda fil-konċentrazzjonijiet tal-kolkiċina.

It-tobba għandhom jiżguraw li l-pazjenti jkunu kandidati xierqa għat-trattament bil-kolkiċina u jibqgħu attenti għal sinjali u sintomi ta' tossiċitajiet relatati ma' esponiment miżjud tal-kolkiċina b'riżultat ta' interazzjoni mediċinali. Is-sinjali u s-sintomi tat-tossiċità tal-kolkiċina għandhom jiġu evalwati

minnufih u, jekk ikun hemm sospett ta' tossicità, għandhom jiġu kkunsidrati l-interruzzjoni jew it-twaqqif tal-kolkičina.

Il-prodotti mediċinali elenkati f'Tabella 1 hawn taht huma bbażati jew fuq rapporti tal-każijiet jew studji ta' interazzjoni mediċinali, jew interazzjonijiet potenzjali minhabba d-daqs u s-serjetà mistennija tal-interazzjoni (jiġifieri, dawk identifikati bħala kontraindikati).

Tabella 1 Interazzjonijiet mediċinali stabbiliti jew potenzjali

Klassi ta' mediċina konkomitanti jew ikel	Riżultat innotat u antiċipat	Kumment kliniku
Inibituri qawwija ta' CYP3A4: Atazanavir, clarithromycin, darunavir/ritonavir, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, tipranavir/ritonavir	Ġew osservati żidiet sinifikanti fil-livelli tal-kolkičina fil-plażma. Ġiet irrapportata tossicità tal-kolkičina fatali b'clarithromycin, inibitur qawwi ta' CYP3A4. Bl-istess mod, huma antiċipati żidiet sinifikanti fil-livelli tal-plażma tal-kolkičina ma' inibituri oħra b'saħħithom ta' CYP3A4.	L-użu konkomitanti tal-kolkičina ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 huwa kontraindikant (<i>ara sezzjoni 4.3</i>).
Inibituri moderati ta' CYP3A4: Amprenavir, aprepitant, diltiazem, erythromycin, fluconazole, fosamprenavir (promediċina ta' amprenavir), meraq tal-grejpfrut, verapamil	Ġew osservati żidiet sinifikanti fil-koncentrazzjoni tal-kolkičina fil-plażma. Ġiet irrapportata tossicità newromuskolari b'interazzjonijiet bejn diltiazem u verapamil.	Evalwa l-benefiċċji u r-riskji potenzjali u mmonitorja bir-reqqa lill-pazjenti għal kwalunkwe sinjal jew sintomu ta' tossicità. Evita l-użu konkomitanti tal-kolkičina ma' inibituri moderati ta' CYP3A4 f'pazjenti anzjani, u f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied moderat.
Inibituri qawwija ta' P-gp: Cyclosporine, ranolazine	Ġew osservati żidiet sinifikanti fil-livelli tal-kolkičina fil-plażma. Ġiet irrapportata tossicità tal-kolkičina fatali b'cyclosporine, inibitur ta' P-gp. Bl-istess mod, hija antiċipata żieda sinifikanti fil-livelli tal-kolkičina fil-plażma b'inibituri oħra ta' P-gp.	L-użu konkomitanti tal-kolkičina ma' inibituri qawwija ta' P-gp huwa kontraindikant (<i>ara sezzjoni 4.3</i>).
Inibituri ta' HMG-CoA reductase: Atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin	Interazzjoni farmakokinetika u/jew farmakodinamika: iż-żieda ta' mediċina waħda ma' kors stabbli fit-tul tal-oħra rriżultat f'mijopatija u rabdomijolizi (inkluża fatalità)	Immonitorja bir-reqqa lill-pazjenti għal kwalunkwe sinjal jew sintomu ta' uġiġh fil-muskoli, sensitività, jew dgħufija, partikolarment matul it-terapija inizjali; il-monitoraġġ tas-CPK (fosfokinażi tal-kreatina) mhux neċessarjament jipprevjeni l-okkorrenza ta' mijopatija severa.
Prodotti mediċinali oħra għat-tnaqqis tal-lipidi: Fibrati, gemfibrozil		
Digitalis glycosides: Digoxin		

Il-Mediċina mal-ikel u x-xorb

Il-pazjenti jingħataw il-parir li jevitaw l-użu tal-grejpfrut jew tal-meraq tal-grejpfrut mal-kolkiċina, peress li dan iwassal għal esponiment miżjud għall-kolkiċina.

Kontraċettivi orali

Il-kolkiċina tista' tinteraġixxi ma' kontraċettivi orali bħan-norethindrone/ethinyl estradiol u tista' tikkawża reazzjonijiet avversi bħal dijarea, nawsja, uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-addome, għaraq kiesaħ eċċ. In-nisa li jużaw kontraċettivi orali għandhom jingħataw il-kolkiċina b'kawtela u jigu osservati għal reazzjonijiet avversi.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ

Nisa li jistgħu joħorġu tqal /Kontraċettiv fl-irġiel u n-nisa

Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tal-kolkiċina, li jinterferixxi mal-polimerizzazzjoni tal-mikrotubulu u d-diviżjoni taċ-ċelluli, il-kolkiċina għandha l-potenzjal li taffettwa b'mod negattiv il-gametoġenesi (ara sezzjoni 5.3).

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament bil-kolkiċina u għal tal-inqas xahar wara t-twaqqif tat-trattament.

Il-pazjenti rġiel m'għandhomx ikollhom tfal waqt it-trattament bil-kolkiċina u għal mill-inqas tliet xhur wara t-twaqqif tat-trattament.

Tqala

Studji f'annimali wrew li l-kolkiċina hija embrijotossika u teratoġenika, konsistenti mal-attività farmakoloġika tagħha, inklużi l-effetti fuq is-segregazzjoni tal-kromożomi u d-diviżjoni taċ-ċelluli (ara sezzjoni 5.3).

Id-*data* disponibbli minn studju fuq il-bniedem mil-letteratura, derivata prinċipalment mill-użu fit-tul tal-kolkiċina fid-deni familjali tal-Mediterran u kundizzjonijiet infjammatorji oħra, ma identifikatx riskju miżjud ta' malformazzjonijiet konġenitali kbar, korrimment, jew riżultati avversi tat-tqala meta l-kolkiċina tintuża f'dożi terapewtiċi. Madankollu, id-*data* f'nisa tqal b'mard kardjovaskulari iskemiku hija limitata.

Bħala prekawzzjoni, il-kolkiċina m'għandhiex tingħata waqt it-tqala ħlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

Treddiġħ

Il-kolkiċina hija eliminata fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. It-tarbija mreddgħa tista' tirċievi sa madwar 10 % tad-doża materna aġġustata skont il-piż.

Id-*data* ppubblikata disponibbli ma rrapportatx reazzjonijiet avversi fi trabi mreddgħin esposti għall-kolkiċina. Madankollu, minhabba l-attività farmakoloġika tal-kolkiċina, ir-riskju għat-tarbija mreddgħa mhux eskluż.

Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddiġħ jew twaqqafx it-trattament b'kolkiċina, wara li jigi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddiġħ għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

Studji fuq l-annimali wrew li l-kolkiċina tista' tindebolixxi l-fertilità kemm fl-irġiel kif ukoll fin-nisa, inkluż effetti fuq l-ispermatoġenesi u l-ooġenesi (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Il-kolkiċina m'għandha l-ebda effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Disturbi gastrointestinali huma l-aktar reazzjonijiet avversi komuni bil-kolkiċina. Dawn spiss ikunu l-ewwel sinjali ta' tossiċità u jistgħu jindikaw li t-trattament jehtieg li jiġi interrott. Dawn ir-reazzjonijiet avversi jinkludu dijarea, nawsja, rimettar, u uġiġh addominali jew bughawwiġ.

Ġie rrapportat li l-użu storiku tal-kolkiċina jikkawża tossiċità newromuskolari, li tista' tkun preżenti bħala wġiġh jew dgħufija fil-muskoli (*ara sezzjoni 4.4*). Manifestazzjonijiet tossiċi serji assoċjati mal-kolkiċina jinkludu majelosuppressjoni, koagulazzjoni intravaskulari mifruxa, u indeboliment tas-sistemi tal-kliewi, tal-fwied, ċirkolatorji u nervużi ċentrali.

Lista f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin, elenkati skont il-klassifika tal-organi u l-frekwenza, ġew irrapportati meta l-kolkiċina ntuzat għal terapija fit-tul f'indikazzjonijiet oħra.

Il-frekwenzi mhumiex magħrufa hlief jekk ikunu elenkati taht wahda mill-klassifikazzjonijiet li ġejjin:

Komuni ħafna: ($\geq 1/10$)

Komuni: ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)

Mhux komuni: ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$)

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

Rari ħafna: ($< 1/10\,000$)

mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli)

Tabella 2: Lista ta' reazzjonijiet avversi

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Mhux komuni	Pulmonite
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Mhux magħruf	Newtropenija
	Mhux magħruf	Lewkopenija
	Mhux magħruf	Tromboċitopenija
	Mhux magħruf	Panċitopenija / dipressjoni tal-mudullun
Disturbi vaskulari	Mhux komuni	Emorraġija intrakranjali
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dijarea
	Komuni ħafna	Nawsja
	Komuni	Rimettar
	Komuni	Uġiġh addominali / skumdità addominali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Mhux komuni	Żieda fit-transaminases
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Rari	Mijaġġija
	Mhux magħruf	Mijopatija
	Mhux magħruf	Rabdomijoliżi

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professjonisti tall-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Doża eċċessiva akuta li taqbeż 0.5 mg/kg (35 mg għal adult medju ta' 70 kg) normalment tkun fatali. Ġew irrappurtati fatalitajiet bi kwantità żgħira daqs 7 mg.

Sintomi ta' doża eċċessiva

Avvelenament bil-kolkiċina jidher fi tliet fażijiet sekwenzjali u li ġeneralment jikkoincidu. L-ewwel stadju tat-tossiċità akuta tal-kolkiċina tipikament isehh fi żmien 24 siegħa mill-iġestjoni u jinkludi sintomi gastrointestinali bħal uġiġħ addominali, nawsja, rimettar, u dijarea, u telf sinifikanti ta' fluwidu, li jwassal għal tnaqqis fil-volum. Tista' tiġi osservata wkoll lewkoċitożi periferali. It-tieni stadju jiżviluppa minn 24 sa 72 siegħa wara l-iġestjoni u huwa kkaratterizzat minn insuffiċjenza ta' organi multipli. Il-mewt normalment tkun riżultat ta' dipressjoni respiratorja u kollass kardjovaskulari. L-irkupru jista' jkun akkumpanjat minn lewkoċitożi rikaduta madwar ġimgħa wara l-iġestjoni inizjali.

Trattament

Ma huwa magħruf l-ebda antidotu speċifiku. L-eliminazzjoni tat-tossini permezz ta' hasil gastriku segwit minn karbonju attiv għandha tiġi ppruvata fi żmien siegħa sa sagħtejn mill-iġestjoni. Il-kolkiċina ma titneħħix b'mod effettiv bl-emodijaliżi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Preparazzjonijiet kontra l-gotta, preparazzjonijiet mingħajr effett fuq il-metaboliżmu tal-aċidu uriku, kodiċi ATC: M04AC01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni tal-kolkiċina fil-prevenzjoni ta' avvenimenti kardjovaskulari (CV) serji mhuwiex mifhum. Il-kolkiċina titqies li taġixxi kontra r-rispons infjammatorju billi possibbilment tinibixxi l-migrazzjoni ta' granuloċiti lejn iż-żona infjammata u permezz ta' interazzjoni mal-mikrotubuli, li flimkien jistgħu jikkontribwixxu għall-prevenzjoni ta' avvenimenti CV.

Il-kolkiċina hija prodott medicinali antiinfjammatorju li jinibixxi l-polimerizzazzjoni tal-mikrotubulu u jimmodula l-perkorsi infjammatorji implikati fl-aterosklerożi, inkluża l-attivazzjoni tan-newtrofili u l-inflammarzoma NLRP3. Permezz ta' dawn il-mekkaniżmi, il-kolkiċina tnaqqas l-infjammazzjoni vaskulari, li tikkontribwixxi għal riskju kardjovaskulari residwu minkejja terapija standard ottimali.

Effetti farmakodinamiċi

Il-farmakodinamika tal-kolkiċina fil-prevenzjoni ta' avvenimenti kardjovaskulari iskemiċi mhijiex mifhuma kompletament; madankollu, intwera li l-kolkiċina teżerċita effetti kardjoprotettivi, antiinfjammatorji u antiaterosklerotiċi f'diversi mudelli ta' annimali *in vivo* u tista' tistabbilizza plakek aterosklerotiċi billi tnaqqas l-attività infjammatorja u l-piż tal-plakka. Ġew osservati effetti favorevoli li jimmodifikaw il-plakka ta' terapija b'0.5 mg kolkiċina kuljum, indipendentement minn tnaqqis sostanzjali ta' lipoproteina b'densità baxxa jew intensifikazzjoni ta' statina b'doża għolja f'pazjenti b'sindromu koronarju postakut. Effett farmakodinamiku stabbilit (eż. effett fuq il-metaboliżmu tal-aċidu uriku) ma jseħhx bil-pożoloġija rakkomandata ta' dan il-prodott.

Effikaċja klinika u sigurtà

LoDoCo2 (ACTRN12614000093684) kienet prova randomizzata, double-blind, ikkontrollata bil-plaċebo, multicentrika f'pazjenti b'marda tal-arterja koronarja (CAD) kronika u stabbli. B'kollox ġew irregistrati 5 522 pazjent, b'2 762 pazjent assenjati għall-grupp tal-Kolkiċina u 2 760 għall-grupp tal-plaċebo li għaddew minn segwitu medjan ta' 28.6 xahar.

Il-pazjenti daħlu fil-fażi randomizzata biss wara li lestew perjodu ta' prova open-label ta' 30 jum b'kolkiċina ta' doża baxxa, li matulu l-pazjenti b'intolleranza għall-kolkiċina ġew esklużi mir-randomizzazzjoni. Il-pazjenti kienu meħtieġa jittolleraw il-kolkiċina matul perjodu ta' prova qabel ir-randomizzazzjoni qabel id-dħul fl-istudju.

Il-pazjenti eliġibbli kienu adulti b'marda tal-arterja koronarja dokumentata murija permezz ta' anġjografija koronarja invażiva, anġjografija koronarja ta' tomografija kompjuterizzata, jew punteġġ tal-kalċju tal-arterja koronarja ta' mill-inqas 400 unità Agatston, li kienu klinikament stabbli għal mill-inqas 6 xhur. Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi moderat sa sever, insuffiċjenza tal-qalb severa, mard tal-qalb valvulari sever, jew intolleranza magħrufa għall-kolkiċina ġew esklużi.

Il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu ġeneralment ibbilanċjati bejn il-gruppi ta' trattament. L-età medja tal-popolazzjoni tal-istudju kienet ta' madwar 66 sena, u l-magħżoranza tal-pazjenti kienu rġiel. Il-biċċa l-kbira tal-partiċipanti kienu stabbilew fatturi ta' riskju kardjovaskulari u kienu qed jirċievu terapija ta' prevenzjoni sekondarja standard, inklużi aġenti għat-tnaqqis tal-lipidi u terapija kontra l-pjastrini.

Il-punt ta' tmiem primarju tal-effikaċja kien iż-żmien għall-ewwel okkorrenza ta' kompost ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardjali spontanju, puplesija iskemika, jew rivaskularizzazzjoni koronarja xprunata mill-iskemija.

It-trattament bil-kolkiċina naqqas b'mod sinifikanti r-riskju tal-punt ta' tmiem kardjovaskulari kompost primarju meta mqabbel mal-plaċebo (proporzjon ta' periklu [HR] 0.69; intervall ta' kunfidenza [CI] ta' 95 % 0.57–0.83; $p < 0.001$), li jikkorrispondi għal tnaqqis relattiv tar-riskju ta' madwar 31 %.

L-interpretazzjoni tar-riżultati tal-effikaċja hija soġġetta għal diversi limitazzjonijiet. F'LoDoCo2, il-pazjenti daħlu fil-fażi randomizzata biss wara li lestew perjodu ta' prova open-label ta' 30 jum bil-kolkiċina, li matulu l-pazjenti b'intolleranza bikrija ġew esklużi. Il-popolazzjoni tal-istudju eskcludiet pazjenti b'indeboliment tal-kliwi moderat sa sever, insuffiċjenza tal-qalb severa, u kundizzjonijiet oħra ta' riskju għoli, li jistgħu jillimitaw l-applikabbiltà tar-riżultati għal dawn il-popolazzjonijiet. L-aċċertament tal-avveniment iffoka fuq riżultati kardjovaskulari speċifikati minn qabel, u l-ġbir ta' data dwar is-sigurtà mhux kardjovaskulari kien limitat.

Hija disponibbli evidenza ta' appoġġ minn studji randomizzati addizzjonali u data meta-analitika f'mard kardjovaskulari aterosklerotiku. Madankollu, ir-riżultati fil-provi kardjovaskulari huma eteroġeni, b'mod partikolari bejn mard koronarju stabbli u popolazzjonijiet ta' infart mijokardjali akut. Fi CLEAR SYNERGY/OASIS-9, prova kbira u randomizzata f'pazjenti ttrattati ftit wara infart mijokardjali akut, il-kolkiċina ma naqqas b'mod sinifikanti l-punt ta' tmiem kardjovaskulari kompost primarju. L-interpretazzjoni ta' dan l-istudju hija differenti minn provi stabbli tal-CAD minhabba d-differenzi fil-popolazzjoni, iż-żmien tal-bidu wara MI akut, it-terapija ta' intervent akut fl-isfond, kunsiderazzjonijiet ta' aderenza u t-twettiq tal-prova matul il-pandemija tal-COVID-19. Għalhekk, il-benefiċċju kliniku tal-kolkiċina ġie stabbilit primarjament f'pazjenti b'marda tal-arterja koronarja stabbli.

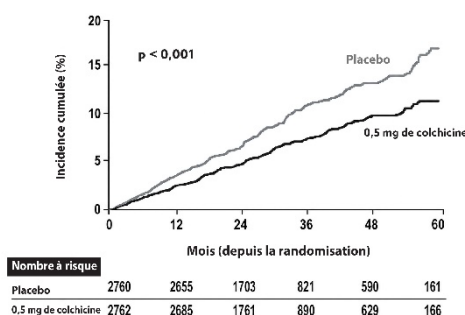


Figura 1: Inċidenza Kumulattiva tal-Punt ta' Tmiem Primarju fil-prova LoDoCo2

5.2 Proprietajiet farmakokinetiċi

Saru studji farmakokinetiċi f'individwi rġiel b'saħħithom ta' età bejn it-18 u l-45 sena b'BMI 18.50-30.00 kg/m² (N=55 għal kull studju) kemm f'kundizzjonijiet ta' sawm kif ukoll f'kundizzjonijiet mitmugħa.

Assorbiment

It-teħid tal-kolkiċina orali jgħaddi minn riċirkolazzjoni enteroepatika. F'adulti b'saħħithom, il-kolkiċina tiġi assorbita meta tingħata mill-ħalq, u tilhaq C_{max} medja ta' 2.1 ng/ml f'madwar siegħa wara doża waħda mogħtija f'kundizzjonijiet ta' sawm.

Il-bijodisponibbiltà assoluta medja tal-kolkiċina hija rrapportata li hija madwar 45 %.

Effett tal-ikel

Meta l-kolkiċina ngħatat ma' jew wara ikla b'kontenut għoli ta' xaham u b'ħafna kaloriji fi studju tal-bijodisponibbiltà, ir-riżultati wrew nuqqas ta' effett sinifikanti fuq l-ikel. Il-kolkiċina tista' tingħata mal-ikel jew mingħajru.

Il-konċentrazzjoni tal-kolkiċina fil-plażma massima medja f'kundizzjonijiet mitmugħa nstabet li kienet ta' 1.8 ng/ml f'madwar 1.75 siegħa.

Distribuzzjoni

Il-volum medju apparenti ta' distribuzzjoni f'voluntiera b'saħħithom huwa ta' madwar 1 300 L. L-irbit tal-kolkiċina mal-proteina tas-seru huwa ta' 39 ± 5 %, primarjament mal-albumina irrispettivament mill-konċentrazzjoni. Wara l-assorbiment mill-ġdid, titneħħa malajr mill-plażma u tiġi distribwita f'diversi tessuti. Il-kolkiċina tinstab f'konċentrazzjonijiet għoljin fil-lewkoċiti, il-kliewi, il-fwied u l-milsa. Il-kolkiċina tgħaddi mill-plaċenta. Il-kolkiċina tiġi distribwita wkoll fil-ħalib tas-sider. Il-kolkiċina tista' wkoll tgħaddi mill-barriera ematoenċefalika u takkumula fil-moħħ, li fiha ammont kbir ta' tubulin.

Bijotrasformazzjoni

Il-kolkiċina tiġi demetilata għal żewġ metaboliti primarji, 2-O-demethylcolchicine u 3-O-demethylcolchicine (2- u 3-DMC, rispettivament) u metabolit minuri wieħed, 10-O-demethylcolchicine (magħruf ukoll bħala kolkiċina). Studji in vitro bl-użu ta' mikrożomi tal-fwied tal-bniedem urew li s-CYP3A4 huwa involut fil-metaboliżmu tal-kolkiċina għal 2- u 3-DMC. Il-livelli fil-plażma ta' dawn il-metaboliti huma (inqas minn 5 % tal-mediċina oriġinarja).

Eliminazzjoni

F'voluntiera b'saħħithom (n=12), 40 sa 65 % ta' 1 mg ta' kolkiċina mogħtija mill-ħalq ġew irkuprati mingħajr tibdil fl-awrina. Ir-riċirkolazzjoni enteroepatika u l-eskrezzjoni biljari huma wkoll postulati li għandhom rwol fl-eliminazzjoni tal-kolkiċina. Wara doża orali waħda ta' 0.5 mg kuljum, in-nofs ħajja effettiva medja f'voluntiera b'saħħithom hija ta' 19-il siegħa. Il-kolkiċina hija sottostrat ta' P-gp. Il-kolkiċina ma titneħħiex bl-omodijaliżi.

Indeboliment tal-kliewi

Ma sar l-ebda studju farmakokinetiku dedikat bl-użu tal-Kolkiċina f'pazjenti bi gradi differenti ta' indeboliment tal-kliewi. Rapport ippubblikat iddeskriva d-dispożizzjoni tal-kolkiċina (1 mg) f'irġiel u nisa adulti żgħażaġh b'deni Mediterranju familjali li kellhom funzjoni renali normali jew marda renali fi stadju aħħari li kienet teħtieġ dijalizi. Il-pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju kellhom tneħħija tal-kolkiċina ta' 75 % aktar baxxa (0.17 vs. 0.73 L/hr/kg) u nofs ħajja ta' eliminazzjoni tal-plażma fit-tul (18.8 sigħat vs. 4.4 sigħat) meta mqabbla ma' individwi b'deni Mediterranju familjali u funzjoni renali normali. Fi studju ieħor, 8 individwi b'saħħithom b'funzjoni renali normali, 8 individwi kull wieħed b'indeboliment tal-kliewi ħafif, moderat jew sever, u 8 individwi b'mard renali fl-aħħar stadju rċevew doża waħda ta' 0.6 mg tal-kolkiċina qabel ma rċewew, u għal darb'ohra wara, d-dijaliżi tad-demmi. Ir-

riżultati wrew li l-esponiment għal kolkičina kien simili għal individwi b'funzjoni renali normali, indeboliment hafif, jew mard renali fl-aħħar stadju qabel u waqt id-dijalizi tad-demmm (24.7-31.7 ng·h/mL), iżda kien sa darbtejn oghla f'individwi b'indeboliment tal-kliewi moderat jew sever (48.9 u 48.0 ng·h/mL, rispettivament). Ammont żgħir hafna tad-doża tal-kolkičina (medja ta' 5.2 %) ġie rkuprat fid-dijalysat.

Indeboliment tal-fwied

Ma sar l-ebda studju farmakokinetiku dedikat bl-użu tal-kolkičina f'pazjenti bi gradi differenti ta' indeboliment tal-fwied. Rapporti ppubblikati dwar il-farmakokinetika tal-kolkičina IV f'pazjenti b'mard kroniku sever tal-fwied, kif ukoll daww b'cirrozi biljari alkoħolika jew primarja u funzjoni tal-kliewi normali jissuġġerixxu varjabbiltà wiesgħa bejn il-pazjenti. F'xi individwi b'cirrozi hafifa sa moderata, it-tnehhija tal-kolkičina titnaqqas b'mod sinifikanti u n-nofs hja tal-plazma tiġi mtawla meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom. F'individwi b'cirrozi biljari primarja, ma ġiet innotata l-ebda xejra konsistenti. M'hemm l-ebda *data* farmakokinetika disponibbli għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh C).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda *data* farmakokinetika disponibbli fit-tfal.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossikoloġija ġenerali

Ma twettaq l-ebda studju tossikoloġiku ġenerali bil-kolkičina, madankollu, ma ġie identifikat l-ebda tħassib farmakoloġiku speċifiku dwar is-sigurtà lil hinn minn dak attribwibbli għall-proprietajiet farmakodinamiċi magħrufa tal-kolkičina. Kwalunkwe doża eċċessiva bil-kolkičina hja potenzjalment letali. Fi studji tal-effett tossiku minn dozi ripetuti, ġew osservati reazzjonijiet avversi dipendenti fuq id-doża prinċipalment f'tessuti li jipproliferaw malajr, inkluż il-kanal gastrointestinali, il-mudullun, it-tessut tal-limfojde, u l-organi riproduttivi, b'sensittività speċifika għall-ispeċi rrapportata.

Karċinogeniċità

Abbażi tar-riżultati ta' studji ta' sentejn fil-ġrieden u l-firien, il-kolkičina ma wriet l-ebda evidenza ta' potenzjal karċinogeniku b'dozi orali sa 3 mg/kg/jum fil-ġrieden u 2 mg/kg/jum fil-firien, li jikkorrispondu għal esponimenti madwar 29 u 38 darba akbar mid-doża rakkomandata fil-bniedem ta' 0.5 mg fuq bażi ta' mg/m².

Effett tossiku fuq il-ġeni

Il-kolkičina kienet negattiva għall-mutaġeniċità fl-assaġġ ta' mutazzjoni inversa batterika. F'assaġġ ta' aberrazzjoni kromożomali f'ċelluli bojod tad-demmm umani kulturati, it-trattament bil-kolkičina rriżulta fil-formazzjoni ta' mikronuklei. Peress li l-istudji ppubblikati wrew li l-kolkičina tinduci aneuploidija mill-proċess ta' nondisġunzjoni mitotika mingħajr bidliet strutturali fid-DNA, il-kolkičina ma titqiesx bħala klastogenika, għalkemm jiġu fformati mikronuklei.

Tossiċità riproduttiva u tal-iżvilupp

Studji mhux kliniċi ppubblikati wrew li t-tfixkil tal-formazzjoni tal-mikrotubuli indott mill-kolkičina jaffettwa l-mejozi u l-mitozi. Studji dwar il-fertilità rrapportaw ukoll morfoloġija anormali tal-isperma u tnaqqis fl-għadd tal-isperma fl-irġiel, u interferenza mal-penetrazzjoni tal-isperma, diviżjoni mejotika sekondarja u qsim normali fin-nisa meta jiġu esposti għall-kolkičina. Barra minn hekk, studji ppubblikati f'annimali jindikaw li l-kolkičina tikkawża tossiċità embrijofetali u żvilupp wara t-twelid mibdul b'esponimenti fi hdan jew 'il fuq mill-medda terapewtika klinika.

Il-kolkičina tinterferixxi mal-formazzjoni ta' mikrotubuli u l-funzjoni tal-maġħel mitotiku, li tirriżulta fl-inibizzjoni tad-diviżjoni taċ-ċelluli. Fi studji f'annimali, il-kolkičina kienet embrijotossika u teratoġenika, u induċiet aneuploidija, anormalitajiet kromożomiċi, u żvilupp embrijoniku indebolit. Ġew osservati effetti avversi fuq il-fertilità kemm fl-annimali rġiel kif ukoll f'daww nisa, inklużi spermatogenezi indebolita, maturazzjoni tal-oociti, u impjantazzjoni. Dawn l-effetti kienu dipendenti

fuq id-doża u kienu relatati maż-żmien tal-esponiment. Fil-bnedmin, ġew irrapportati każijiet ta' oligospermja u azoospermja reversibbli matul it-terapija bil-kolkiċina.

Għalkemm dawn is-sejbiet iqajmu tħassib teoretiku għat-tossiċità riproduttiva fil-bnedmin, esperjenza klinika estensiva bil-kolkiċina f'dożi terapewtiċi ma wrietx sinjal konsistenti ta' riskju miżjud ta' malformazzjonijiet kongenitali jew infertilità permanenti. Madankollu, minħabba l-mekkaniżmu ta' azzjoni u s-sejbiet mhux kliniċi, huma rakkomandati miżuri kontraċettivi prekawzjonarji (*ara s-sezzjoni 4.6*).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Lactose monohydrate
Ġelatina
Lamtu tal-patata
Terra
Magnesium stearate

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett ta' folji tal-aluminju/PVC (30 pillola).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I)
RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA
U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD-
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT:

AGEPHA Pharma s.r.o.
Diaľničná cesta 5
903 01 Senec
Is-Slovakkja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kaxxa li Tintewa

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Colchicine AGEPHA Pharma 0.5 mg pilloli
kolkiċina

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 0.5 mg ta' kolkiċina.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Lactose monohydrate, ġelatina, lamtu tal-patata, terra, magnesium stearate

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli
30 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AGEPHA Pharma s.r.o.
Diaľničná cesta 5
903 01 Senec
Is-Slovakkja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/26/2048/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Colchicine AGEPHA Pharma

17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

--

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI

Pakkett tal-folji

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Colchicine AGEPHA Pharma 0.5 mg pilloli
kolkičina

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

AGEPHA Pharma s.r.o.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Colchicine AGEPHA Pharma 0.5 mg pilloli

kolkiċina

Twissija importanti!

Id-dehra ta' dijarea (ippurgar likwidu aktar minn 3 darbiet kuljum) matul it-trattament, akkumpanjata jew le minn dardir u rimettar, tista' tkun l-ewwel sinjali ta' doża eċċessiva, li tista' tkun serja. Jekk tinnota dawn is-sinjali, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih, li jista' jnaqqas id-doża jew jissospendi t-trattament bil-kolkiċina. M'għandekx taqbeż id-doża rakkomandata. Doża eċċessiva tista' tikkawża avvelenament serju, bl-uġiġh u irriversibbli.

Jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjonijiet 2, 3 u 4 ta' dan il-fuljett ta' taghrif.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhumiex elenkati f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Colchicine AGEPHA Pharma u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Colchicine AGEPHA Pharma
3. Kif għandek tiehu Colchicine AGEPHA Pharma
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Colchicine AGEPHA Pharma
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Colchicine AGEPHA Pharma u għalxiex jintuża

Colchicine AGEPHA Pharma fih il-kolkiċina li tintuża f'adulti b'mard tal-qalb (stabbli għal mill-inqas 6 xhur) ikkawżat minn tidjiq jew imblukkar tal-važi li jfornu l-muskolu tal-qalb (mard koronarju tal-qalb) li huwa stabbli biex jitnaqqas ir-riskju ta':

- attakk tal-qalb,
- puplesija kkawżata minn provvista tad-demem imblukkata lil parti mill-moħħ (puplesija iskemika),
- il-ħtieġa ta' proċeduri sabiex il-fluss tad-demem jitregġa' lura għall-qalb meta tnaqqis fil-provvista tal-ossigenu għall-muskolu tal-qalb ikun qiegħed jikkawża sintomi (rivaskularizzazzjoni koronarja xprunata mill-iskemija),
- u mewt ikkawżata minn mard tal-qalb jew tal-važi.

Jintuża flimkien ma' terapiji standard.

Il-mod kif taħdem is-sustanza attiva f'Colchicine AGEPHA Pharma, il-kolkiċina, mhuwiex mifhum bis-sħiħ. Madankollu, huwa maħsub li din tnaqqas l-infjammazzjoni billi tillimita l-moviment ta' ċerti ċelluli bojod tad-demem għal żoni ta' infjammazzjoni u billi tfixxkel ir-rilaxx ta' sustanzi infjammatorji f'dawn iċ-ċelluli. Dan huwa maħsub li jipprevjeni ħsara lill-qalb u lill-važi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Colchicine AGEPHA Pharma

Tihux Colchicine AGEPHA Pharma

- Jekk inti allergiku għall-kolkiċina jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandek problemi serji tal-kliewi jew tal-fwied.

- Jekk għandek problemi tad-demmm
- Jekk tiehu ċerti mediċini msejha inibituri qawwija ta' CYP3A4 jew inibituri tal-P-glikoproteina:
 - Atazanavir, Darunavir/Ritonavir, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir/Ritonavir (*użati biex jittrattaw infezzjoni tal-HIV*)
 - Itraconazole, Ketoconazole (*użati biex jittrattaw infezzjonijiet fungali*)
 - Clarithromycin, Telithromycin (*użati biex jittrattaw infezzjonijiet batteriċi*)
 - Nefazodone (*użat biex jittratta d-dipressjoni*)
 - Cyclosporine (*użat biex jipprevjeni rifjut tal-organi / jittratta kundizzjonijiet immunitarji*)
 - Ranolazine (*użat biex jittratta uġiġh fis-sider / angina*)

Staqsijiet lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek jekk ikollok xi dubju. It-teħid ta' dawn il-mediċini ma' Colchicine AGEPHA Pharma jista' jwassal biex il-livell tal-kolkiċina jkun għoli wisq fil-gisem tiegħek li jista' jikkawża effetti sekondarji ta' periklu għall-ħajja jew mewt.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tiehu Colchicine AGEPHA Pharma jekk waħda jew aktar minn dawn li ġejjin tapplika għalik:

- għandek problemi tal-fwied jew tal-kliewi;
- għandek problemi tal-istonku u tal-imsaren (gastrointestinali);
- għandek disturb sever tad-demmm.

Colchicine AGEPHA Pharma jista' jnaqqas l-attività fil-mudullun (majelosoppressjoni) li twassal għal livelli baxxi ta' ċelluli tad-demmm, inklużi ċelluli bojod tad-demmm (lewkopenija), ċelluli bojod tad-demmm magħrufa bħala granulociti (granulocitopenija), pjastrini, komponenti li jgħinu lid-demmm jagħqad (trombocitopenija), it-tipi kollha ta' ċelluli tad-demmm (pancitopenija), u kundizzjoni li fiha l-mudullun ma jkunx jista' jipproduċi ċelluli tad-demmm (anemija aplastika). Dan jista' jkun ta' periklu għall-ħajja jew fatali.

Ieqaf hu Colchicine AGEPHA Pharma u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa xi problema li taffettwa l-istonku jew l-imsaren tiegħek peress li dawn spiss ikunu l-ewwel sinjal ta' effetti sekondarji kkawżati minn Colchicine AGEPHA Pharma. Dawn jinkludu:

- dardir (thossok ma tiflaħx);
- rimettar;
- uġiġh fl-istonku, u;
- dijarea (ara wkoll sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").
- ġejt dijanjostikat b'insuffiċjenza tal-qalb severa (Klassi III jew IV tan-New York Heart Association) jew ġejt infurmat li l-funzjoni tal-ippumpjar fil-qalb tiegħek hija mnaqqsa b'mod sever — it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi jekk Colchicine AGEPHA Pharma mhuwiex adattat għalik.

Colchicine AGEPHA Pharma jista' jikkawża effetti sekondarji li jaffettwaw in-nervituri u l-muskoli (newromuskolari), u t-tkissir tal-muskoli li spiss iwassal għal ħsara fil-kliewi (rabdomijolizi). Il-pazjenti għandhom jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom jekk jiżviluppaw sintomi rilevanti bħal uġiġh fil-muskoli, sensitività, awrina ta' kulur skur.

Tfal u adolexxenti

Colchicine AGEPHA Pharma m'għandhiex tintuża fit-tfal jew fl-adolexxenti.

Mediċini oħra u Colchicine AGEPHA Pharma

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Il-mediċini li ġejjin jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji b'Colchicine AGEPHA Pharma billi jżidu l-ammont ta' Colchicine AGEPHA Pharma fid-demmm:

- amprenavir, fosamprenavir (promediċina ta' amprenavir), (*użat biex jittratta infezzjoni tal-HIV*)
- aprepitant (*użati biex jittratta dardir u rimettar*)

- diltiazem, verapamil (*użati biex jittrattaw pressjoni għolja tad-demm*)
- Erythromycin (*użat biex jittratta infezzjonijiet batteriċi*)
- Fluconazole (*użat biex jittratta infezzjonijiet fungali*)
- Atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin (*użati biex jittrattaw il-kolesterol għoli*)
- Fibrati, gemfibrozil (*użati biex jittrattaw trigliċeridi / kolesterol għoli*)
 - Digoxin (*użata biex tittratta t-taħbit tal-qalb irregolari u ritmu tal-qalb anormali*)
 - Norethindrone/Ethinyl Estradiol (*użat bħala medicina għall-kontroll tat-twelid għall-prevenzjoni tat-tqala*)

Tiħux Colchicine AGEPHA Pharma mal-inibituri qawwija ta' CYP3A4 u P-gp li għejjin peress li huma kontraindikati:

- Clarithromycin, Telithromycin (*użati biex jittrattaw infezzjonijiet batteriċi*)
- Itraconazole, Ketoconazole (*użati biex jittrattaw infezzjonijiet fungali*)
- Atazanavir, Darunavir/Ritonavir, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir/Ritonavir (*użati biex jittrattaw infezzjoni tal-HIV*) Cyclosporine (*użat biex jipprevjeni riffut tal-organi / jittratta kundizzjonijiet immunitarji*)
- Nefazodone (*użat biex jittratta d-dipressjoni*)
- Ranolazine (*użat biex jittratta wġiġħ fis-sider / angina*)

Colchicine AGEPHA Pharma ma' ikel u xorb

Evita li tiekol il-grejpfrut jew tixrob il-meraq tal-grejpfrut waqt li tkun qed tiehu Colchicine AGEPHA Pharma. Dan jista' jżid il-probabbiltà tiegħek li jkollok effetti sekondarji serji.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal u rġiel

Din il-medicina taffettwa kif iċ-ċelluli jinqasmu u jista' jkollha effett fuq it-tarbija fil-ġuf fil-każ ta' konċepiment matul dan it-trattament. Għalhekk, in-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontroll effettiv tat-twelid (kontraċettiv) waqt li jkun qed jiehdu Colchicine AGEPHA Pharma u għal mill-inqas xahar wara li jwaqqfu t-trattament. Il-pazjenti rġiel m'għandhomx ikollhom tfal waqt u għal tal-inqas 3 xhur wara t-terminazzjoni tat-terapija bil-kolċicina.

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Tqala

Din il-medicina taffettwa d-diviżjoni taċ-ċelluli u hija magħrufa li taqsa il-plaċenta fil-bnedmin. Id-data disponibbli ma turi l-ebda riskju għat-tarbija fil-ġuf, iżda ġew irrapportati każijiet ta' anormalitajiet ġenetiċi, inkluż is-sindromu Down, flimkien mal-kolċicina, għalkemm dan ir-riskju ma ġiex ikkonfermat fl-istudji. Għalhekk, Colchicine AGEPHA Pharma m'għandux jingħata waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'kolċicina minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

Treddigh

Is-sustanza attiva f'Colchicine AGEPHA Pharma, il-kolċicina, tgħaddi fil-halib tas-sider. Jekk qieghda tredda' itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel ma tiehu Colchicine AGEPHA Pharma. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tieqaf tredda'.

Fertilità

Jekk qed tippjana li jkollok it-tfal, iddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel tibda Colchicine AGEPHA Pharma.

Sewqan u thaddim ta' magni

Il-kolċicina m'għandha l-ebda effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Colchicine AGEPHA Pharma fih lactose

Colchicine AGEPHA Pharma fih lactose. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu Colchicine AGEPHA Pharma.

3. Kif għandek tiehu Colchicine AGEPHA Pharma

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija ta' 0.5 mg li tittiehed darba kuljum. Colchicine AGEPHA Pharma jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajru.

Tibdilx id-doża tiegħek jew tieqaf tiehu Colchicine AGEPHA Pharma mingħajr ma l-ewwel titkellem mal-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.

Colchicine AGEPHA Pharma jiġi bħala pilloli li jittiehdu mill-halq.

Jekk tiehu Colchicine AGEPHA Pharma aktar milli suppost

Jekk tiehu Colchicine AGEPHA Pharma aktar milli suppost, ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew lill-eqreb dipartiment tal-inċidenti u tal-emergenza fl-isptar minnufih. Hu dan il-fuljett u kwalunkwe pillola li jifdal miegħek sabiex tkun tista' turi lit-tabib x'hadet.

F'doża għolja wisq, Colchicine AGEPHA Pharma jista' jikkawża effetti sekondarji serji li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Sintomi bikrija ta' doża eċċessiva (li jidhru bħala medja wara 3 sigħat iżda li jistgħu jiehdu aktar żmien) jistgħu jinkludu li thossok ma tiflahx (dardir), rimettar, uġiġh fl-istonku, dijarea bid-demm u pressjoni tad-demm baxxa.

Jekk tinsa tiehu Colchicine AGEPHA Pharma

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għall kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tinsa tiehu doża u jkun kważi sar il-hin għad-doża li jmiss tiegħek, tihux id-doża li tkun insejt tiehu u kompli bil-kors tad-dożaġġ preskritt tiegħek.

Hu biss id-doża li tkun insejt tiehu hekk kif tiftakar, jekk ikun hemm biżżejjed hin qabel id-doża li jmiss tiegħek.

Dejjem iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Jekk tieqaf tiehu Colchicine AGEPHA Pharma

Meta f'daqqa waħda tieqaf tiehu din il-medicina, is-sintomi li kont qed tesperjenza qabel ma bdejt it-trattament jistgħu jerggħu jseħħu. Dejjem tkellem mat-tabib tiegħek jekk tikkunsidra li tieqaf tiehu l-kolċicina.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ieqaf hu Colchicine AGEPHA Pharma u kkuntattja minnufih tabib jew l-eqreb dipartiment tal-inċidenti u tal-emergenza fl-isptar jekk tiżviluppa l-effetti sekondarji li ġejjin.

Sinjali ta' doża eċċessiva jew tossiċità serja

Dijarea severa jew persistenti, nawsja, rimettar jew uġiġh addominali jistgħu jkunu sinjali bikrija ta' doża eċċessiva ta' kolċicina, li jista' jkun serju jew ta' theddida għall-ħajja.

Problemi tal-muskoli

Uġiġh, sensittività jew dgħufija fil-muskoli, speċjalment jekk thossok ukoll ma tiflahx, għandek id-deni, jew tinnota awrina skura jew b'kulur kannella fl-aħmar. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' rabdomijolizi (tkissir serju tal-muskolu li jista' jwassal għal ħsara fil-kliewi).

Uġiġh, sensittività jew dgħufija fil-muskoli -Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna minn kull 1 000)
Rabdomijolizi - Mhux magħruf ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

Disturbi tad-demmm

Sintomi bħal tbenġil jew ħruġ ta' demm mhux tas-soltu, infezzjonijiet frekwenti bid-deni, uġiġħ fil-grizmejn jew ulċeri fil-ħalq, għeja mhux tas-soltu, ġilda pallida jew qtuġħ ta' nifs. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problemi serji fid-demmm bħal livelli baxxi taċ-ċelluli tad-demmm (inklużi lewkopenija, newtopenija, tromboċitopenija, panċitopenija jew disturbi oħra tal-mudullun).

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

Effetti sekondarji oħra

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- dijarea
- thossok ma tiflaħx (dardir)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- tkun ma tiflaħx (rimettar)
- uġiġħ jew skumdità addominali

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

Infezzjoni fil-pulmun (pulmonite)

- žieda fl-enzimi tal-fwied (transaminases)
- ħruġ ta' demm fil-kranju (emorraġija intrakranjali)

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000):

- uġiġħ fil-muskoli (mijaġġija)

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli):

- marda tal-muskoli (mijopatija)
- ħsara severa fil-muskoli (rabdomijoliżi)
- livelli baxxi ta' ċelluli tad-demmm (inklużi newtopenija, lewkopenija, tromboċitopenija, panċitopenija)
- dipressjoni tal-mudullun (produzzjoni mnaqqsa ta' ċelluli tad-demmm)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellew lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhumieħ elenkati f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Colchicine AGEPHA Pharma

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xaħar.
- Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.
- Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-draġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Colchicine AGEPHA Pharma

- Is-sustanza attiva hi l-kolkiċina. Kull pillola fiha 0.5 mg ta' kolkiċina.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma ġelatina, lactose monohydrate, magnesium stearate, lamtu tal-patata u terra.

Kif jidher Colchicine AGEPHA Pharma u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Colchicine AGEPHA Pharma huma pilloli bojod għal kemxejn sofor, tondi, bikonvessi, imnaqqa b'“L1” fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra (dijametru ta' madwar 6.0 mm u ħxuna ta' madwar 3.1 mm) ippakkjati fil-pakkett tal-folja tal-Alu/PVC (30 pillola).

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

AGEPHA Pharma s.r.o.

Diaľničná cesta 5

903 01 Senec

Is-Slovakkja

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' {XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.