

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 0,5 mg kolchicyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 88,87 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Białe lub żółtawe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym napisem „L1” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie (o średnicy ok. 6,0 mm, grubości ok. 3,1 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Colchicine AGEPHA Pharma jest wskazany do stosowania w profilaktyce wtórnej zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych u dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową stabilną od co najmniej 6 miesięcy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka wynosi 0,5 mg kolchicyny raz na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi 0,5 mg.

Nie wolno przekraczać zalecanej maksymalnej dawki leku. Początkowe objawy kliniczne przedawkowania obejmują zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak biegunka, nudności i wymioty (patrz punkt 4.4).

W przypadku pominięcia dawki kolchicyny należy jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę, a następnie powrócić do ustalonego schematu dawkowania. Nie należy podwajać kolejnej dawki w celu uzupełnienia dawki pominiętej.

Czas trwania leczenia:

Kolchicynę można stosować bezpiecznie przez okres 28 miesięcy.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawki. W badaniach klinicznych uwzględniono pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat), ale populacja pacjentów w bardzo podeszłym wieku (≥ 75 lat) nie była dostatecznie reprezentowana. Dostępne dane nie wskazują na klinicznie istotne różnice w zakresie bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w zależności od wieku. Ponieważ zaburzenia czynności nerek, choroby współistniejące i jednoczesne stosowanie wielu leków obserwuje się częściej u pacjentów w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność w zakresie stosowania kolchicyny w tej populacji.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnym zaburzeniem (eGFR 60–89 ml/min) lub prawidłową czynnością nerek (eGFR ≥ 90 ml/min) nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu.

Pacjentów z łagodnie lub umiarkowanie zmniejszoną czynnością nerek, u których eGFR wynosi ≥ 50 ml/min, należy ściśle monitorować pod kątem działań niepożądanych kolchicyny. Kolchicyna jest jednak przeciwwskazana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 50 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby należy ściśle monitorować pod kątem działań niepożądanych kolchicyny. Kolchicyna jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha).

Dzieci i młodzież

Stosowanie kolchicyny we wskazaniu do profilaktyki wtórnej zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych u dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową stabilną od co najmniej 6 miesięcy nie ma zastosowania w przypadku dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę należy połknąć, popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Podawanie jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub inhibitorami glikoproteiny P.
- U pacjentów z istniejącymi wcześniej dyskrazjami krwi.
- Jeśli u pacjentów występują zaburzenia czynności nerek (eGFR < 50 ml/min).
- Jeśli u pacjentów występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ważne ostrzeżenie

Kolchicyna ma wąski indeks terapeutyczny, co stwarza znaczne ryzyko ciężkiego przedawkowania. Nie wolno przekraczać zalecanej maksymalnej dawki. Początkowe objawy kliniczne przedawkowania obejmują zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak biegunka, nudności i wymioty. W zależności od przyjętej dawki może wystąpić niewydolność wielonarządowa, która oddziałuje na różne układy, w tym oddechowy, krążenia, krwiotwórczy i nerwowy. Należy poinformować pacjentów o objawach możliwego przedawkowania, które mogą wystąpić również w przypadku zignorowania interakcji. Wówczas należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Patrz punkty 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9 niniejszej ChPL. Przed zastosowaniem i po zastosowaniu produkt leczniczy należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla innych osób.

Choroby układu krążenia

Stosowanie kolchicyny u pacjentów z niewydolnością serca klasy III lub IV według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA) oraz frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) poniżej 35% nie jest poparte danymi dotyczącymi skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania. W związku z tym zaleca się ostrożność w razie rozważania leczenia kolchicyną w tej populacji. Fachowy personel medyczny powinien każdorazowo dokonać starannej oceny potencjalnych korzyści i ryzyka. Informacje na temat innych populacji wyłączonych z badania LoDoCo2 można znaleźć w punkcie 5.1.

Dyskrazje krwi

Kolchicyna może powodować mielosupresję, leukopenię, granulocytopenię, małopłytkowość, pancytopenię oraz niedokrwistość aplastyczną, które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Objawy żołądkowo-jelitowe są często pierwszymi sygnałami toksycznego działania kolchicyny, dlatego pojawienie się nowych objawów powinno skłonić do oceny pod kątem toksyczności.

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które ograniczają metabolizm kolchicyny, lub zaburzenia czynności wątroby lub nerek zwiększają ryzyko dyskrazji krwi.

Stosowanie kolchicyny u pacjentów z dyskrazjami krwi, zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 50 ml/min) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 lub inhibitorów glikoproteiny P jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy unikać jednoczesnego stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 z kolchicyną u pacjentów z czynnikami ryzyka zwiększonej ekspozycji ogólnoustrojowej na kolchicynę (patrz punkt 4.5). Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby dowolnego stopnia należy monitorować pod kątem toksyczności kolchicyny.

Toksyczność nerwowo-mięśniowa

Kolchicyna może powodować toksyczność nerwowo-mięśniową i rabdomiolizę. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które ograniczają metabolizm kolchicyny, lub zaburzenia czynności wątroby lub nerek zwiększają ryzyko toksyczności nerwowo-mięśniowej.

W przypadku wystąpienia u pacjenta objawów toksyczności nerwowo-mięśniowej należy przerwać stosowanie kolchicyny, zbadać inne możliwe przyczyny i zastosować odpowiednie leczenie. Jednoczesne stosowanie kolchicyny i inhibitorów reduktazy HMG-CoA, takich jak atorwastatyna, rosuwastatyna, symwastatyna, innych produktów leczniczych obniżających stężenie lipidów, tj. gemfibrozylu i fibratów, a także digoksyny może nasilać rozwój miopatii (patrz punkt 4.5).

Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dowolnego stopnia należy ściśle monitorować pod kątem działań niepożądanych kolchicyny. Wiadomo, że kolchicyna jest wydalana przez nerki, a obecność umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności nerek wiązano z toksycznością kolchicyny. U pacjentów z zaburzeniami czynnością nerek wydalanie kolchicyny i jej metabolitów z moczem może być zmniejszone.

Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby dowolnego stopnia należy ściśle monitorować pod kątem działań niepożądanych kolchicyny. Kolchicyna jest metabolizowana przede wszystkim w wątrobie, a ciężkie zaburzenia czynności wątroby wiązano z toksycznością kolchicyny. U pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby klirens wątrobowy może być znacznie obniżony, a okres półtrwania w osoczu wydłużony.

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Biorąc pod uwagę mechanizm działania kolchicyny (patrz punkt 5.3), kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji podczas przyjmowania kolchicyny i przez okres do miesiąca po zakończeniu leczenia. Mężczyźni nie powinni płodzić dzieci w trakcie leczenia kolchicyną i przez okres do 3 miesięcy po ostatniej dawce leku.

Należy zachować ostrożność, przepisując kolchicynę kobietom stosującym doustne leki antykoncepcyjne, a także obserwować pacjentkę pod kątem wystąpienia działań niepożądanych.

Na podstawie wyników badań nieklinicznych dotyczących szkodliwego działania na rozrodczość oraz mechanizmu działania kolchicyny zaleca się stosowanie podczas leczenia odpowiednich środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.6).

Substancja pomocnicza (laktoza)

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Poważne interakcje produktu leczniczego

Jednoczesne podawanie kolchicyny z silnymi inhibitorami P-gp lub silnymi inhibitorami CYP3A4 zwiększa ekspozycję na kolchicynę, co może prowadzić do jej toksyczności, w tym zgonu. Takie jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i punkt 4.5, tabela 1).

Kolchicyny nie badano pod kątem interakcji leków, ale istnieją dostępne publicznie dane i informacje dotyczące potencjalnych interakcji kolchicyny z innymi lekami.

Kolchicyna jest substratem transportera wypływu, glikoproteiny P (P-gp). Spośród przebadanych enzymów z rodziny cytochromu P450 główną rolę w metabolizmie kolchicyny odgrywa CYP3A4. W przypadku podawania kolchicyny z produktami leczniczymi hamującymi P-gp, z których większość hamuje również CYP3A4, z dużym prawdopodobieństwem może dojść do wzrostu stężenia kolchicyny.

Obowiązkiem lekarza jest upewnić się, że pacjent jest odpowiednim kandydatem do leczenia kolchicyną, oraz zachować czujność pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów toksyczności związanej ze zwiększoną ekspozycją na kolchicynę wskutek interakcji leków. Przedmiotowe i podmiotowe objawy toksyczności kolchicyny należy niezwłocznie zbadać, a w przypadku podejrzenia toksyczności rozważyć przerwanie lub odstawienie leczenia kolchicyną.

Produkty lecznicze wymienione w tabeli 1 poniżej opierają się na doniesieniach lub badaniach dotyczących interakcji leków bądź na potencjale interakcji wynikającym z ich oczekiwanej skali i ciężkości (tj. leki określone jako przeciwwskazane).

Tabela 1. Znane lub potencjalne interakcje leków

Klasa leku towarzyszącego lub produkt spożywczy	Odnotowane i prognozowane skutki	Wniosek kliniczny
Silne inhibitory CYP3A4: atazanawir, klarytromycyna, darunawir/rytonawir, indynawir, itraconazol, ketokonazol, lopinawir/rytonawir, nefazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna, typranawir/rytonawir	Obserwowano znaczny wzrost stężenia kolchicyny w osoczu. W przypadku klarytromycyny, silnego inhibitora CYP3A4, zgłaszano przypadki śmiertelnej toksyczności kolchicyny. Podobnie przewiduje się znaczny wzrost stężenia kolchicyny w osoczu w przypadku innych silnych inhibitorów CYP3A4.	Jednoczesne stosowanie kolchicyny z silnymi inhibitorami CYP3A4 jest przeciwwskazane (<i>patrz punkt 4.3</i>).
Umiarkowane inhibitory CYP3A4: amprenawir, aprepitant, diltiazem, erytromycyna, flukonazol, fosamprenawir (prolek amprenawiru), sok grejpfrutowy, werapamil	Obserwowano znaczny wzrost stężenia kolchicyny w osoczu. Zgłaszano toksyczność nerwowo-mięśniową towarzyszącą interakcjom z diltiazemem i werapamilem.	Należy rozważyć potencjalne korzyści i ryzyko oraz uważnie monitorować pacjenta pod kątem przedmiotowych lub podmiotowych objawów toksyczności. Należy unikać jednoczesnego stosowania kolchicyny z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Silne inhibitory P-gp: cyklosporyna, ranolazyna	Obserwowano znaczny wzrost stężenia kolchicyny w osoczu. W przypadku cyklosporyny, inhibitora P-gp, zgłaszano przypadki śmiertelnej toksyczności kolchicyny. Podobnie przewiduje się znaczny wzrost stężenia kolchicyny w osoczu w przypadku innych inhibitorów P-gp.	Jednoczesne stosowanie kolchicyny z silnymi inhibitorami P-gp jest przeciwwskazane (<i>patrz punkt 4.3</i>).
Inhibitory reduktazy HMG-CoA: atorwastatyna, rosuwastatyna, symwastatyna	Interakcje farmakokinetyczne i (lub) farmakodynamiczne: dodanie jednego leku do stabilnego, długotrwałego schematu leczenia drugim lekiem prowadziło do miopatii i rhabdomyolizy (włącznie z przypadkami zgonu).	Należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem wszelkich przedmiotowych lub podmiotowych objawów bólu, tkliwości lub osłabienia mięśni, zwłaszcza na początku terapii; monitorowanie CPK (fosfokinazy kreatynowej) może nie zapobiegać ciężkiej miopatii.
Inne produkty lecznicze obniżające stężenie lipidów: fibraty, gemfibrozyl		
Glikozydy naparstnicy: digoksyna	Substrat P-gp; zgłaszano przypadki rhabdomyolizy.	

Stosowanie leku z jedzeniem i piciem

Pacjentom zaleca się unikanie spożywania grejpfrutów lub soku grejpfrutowego podczas leczenia kolchicyną, ponieważ prowadzi to do zwiększonej ekspozycji na kolchicynę.

Doustne leki antykoncepcyjne

Kolchicyna może wchodzić w interakcje z doustnymi lekami antykoncepcyjnymi, takimi jak noretysteron/etynyloestradiol, i powodować działania niepożądane, takie jak biegunka, nudności, ból w górnej części jamy brzusznej, zimne poty itp. Kobiety stosującym doustne leki antykoncepcyjne należy przepisywać kolchicynę z zachowaniem ostrożności, a pacjentkę obserwować pod kątem działań niepożądanych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Ze względu na swój mechanizm działania, polegający na zaburzaniu polimeryzacji mikrotubul i podziału komórek, kolchicyna może niekorzystnie wpływać na gametogenezę (patrz punkt 5.3).

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia kolchicyną i przez co najmniej miesiąc po zakończeniu leczenia.

Mężczyźni nie powinni płodzić dzieci w trakcie leczenia kolchicyną i przez co najmniej 3 miesiące po przerwaniu leczenia.

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały embriotoksyczność i teratogenność kolchicyny, co jest zgodne z jej aktywnością farmakologiczną, w tym z wpływem na segregację chromosomów i podział komórek (patrz punkt 5.3).

Dane literaturowe dotyczące stosowania u ludzi, pochodzące głównie z długotrwałego stosowania kolchicyny w rodzinnej gorączce śródziemnomorskiej i innych stanach zapalnych, nie wykazały zwiększonego ryzyka ciężkich wad wrodzonych, poronień ani niepożądanych wyników ciąży w przypadku stosowania produktu w dawkach terapeutycznych. Dane dotyczące ciężarnych kobiet z chorobą niedokrwinną układu krążenia są jednak ograniczone.

W celu zachowania ostrożności kolchicyny nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia.

Karmienie piersią

Kolchicyna przenika do mleka ludzkiego. Niemowlę karmione piersią może otrzymać do około 10% dawki dostosowanej do masy ciała matki.

Wśród dostępnych opublikowanych danych nie ma doniesień o działaniach niepożądanych u niemowląt karmionych piersią narażonych na działanie kolchicyny. Ze względu jednak na aktywność farmakologiczną kolchicyny nie można wykluczyć ryzyka dla niemowlęcia karmionego piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/wstrzymać podawanie kolchicyny, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały, że kolchicyna może upośledzać płodność zarówno u samców, jak i u samic, w tym wpływać na spermatogenezę i oogenezę (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kolchicyna nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi kolchicyny są zaburzenia żołądka i jelit. Są to często pierwsze objawy toksyczności i mogą oznaczać konieczność przerwania leczenia. Do takich działań niepożądanych należą biegunka, nudności, wymioty oraz ból lub kurcze brzucha.

W przeszłości pojawiały się doniesienia, że stosowanie kolchicyny prowadzi do toksyczności nerwowo-mięśniowej, która może mieć postać bólu lub osłabienia mięśni (patrz punkt 4.4). Ciężkie objawy toksyczne związane z kolchicyną obejmują mielosupresję, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego oraz zaburzenia czynności nerek, wątroby, układu krążenia i ośrodkowego układu nerwowego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas długotrwałego leczenia kolchicyną w innych wskazaniach zgłaszano następujące działania niepożądane, wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstość występowania jest nieznana, chyba że ujęto ją w jednej z następujących klasyfikacji:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Tabela 2. Wykaz działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Neutropenia
	Nieznana	Leukopenia

	Nieznana	Małopłytkowość
	Nieznana	Pancytopenia / zahamowanie czynności szpiku kostnego
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Krwotok wewnątrzczaszkowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka
	Bardzo często	Nudności
	Często	Wymioty
	Często	Ból brzucha / dyskomfort w jamie brzusznej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Wzrost aktywności aminotransferaz
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	Mialgia
	Nieznana	Miopatia
	Nieznana	Rabdomioliza

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie przekraczające 0,5 mg/kg (35 mg u przeciętnej osoby dorosłej o masie ciała 70 kg) jest zazwyczaj śmiertelne. Przypadki zgonu zgłaszano nawet po dawce 7 mg.

Objawy przedawkowania

Zatrucie kolchicyną przebiega w trzech kolejnych, zazwyczaj nakładających się fazach. Pierwszy etap ostrej toksyczności kolchicyny pojawia się zazwyczaj w ciągu 24 godzin po przyjęciu leku i ma postać objawów ze strony przewodu pokarmowego, takich jak ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka, a także znacznej utraty płynów, prowadzącej do hipowolemii. Można również zaobserwować leukocytozę krwi obwodowej. Drugi etap przypada po 24 do 72 godzin od przyjęcia i charakteryzuje się niewydolnością wielonarządową. Zgon jest zwykle wynikiem depresji oddechowej i zapaści sercowo-naczyniowej. Powrotowi do zdrowia może towarzyszyć leukocytoza z odbicia około tygodnia po pierwotnym przyjęciu leku.

Leczenie

Nie jest znana żadna swoista odtrutka. Próbę usunięcia toksyn przez płukanie żołądka, a następnie podanie węgla aktywnego należy podjąć w ciągu 1–2 godzin od przyjęcia leku. Hemodializa nie jest skutecznym sposobem usuwania kolchicyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty przeciwdnawne, produkty nieoddziałujące na metabolizm kwasu moczowego, kod ATC: M04AC01

Mechanizm działania

Mechanizm działania kolchicyny w zapobieganiu ciężkim zdarzeniom sercowo-naczyniowym nie jest znany. Podejrzewa się, że kolchicyna przeciwdziała odpowiedzi zapalnej, prawdopodobnie hamując migrację granulocytów do obszaru stanu zapalnego i oddziałując na mikrotubule, co razem może pomóc w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym.

Kolchicyna jest przeciwzapalnym produktem leczniczym, który hamuje polimeryzację mikrotubul i moduluje szlaki zapalne związane z miażdżycą, w tym aktywację neutrofili i inflamasyonu NLRP3. Dzięki tym mechanizmom kolchicyna zmniejsza stan zapalny naczyń, który przyczynia się do szczytkowego ryzyka sercowo-naczyniowego pomimo optymalnego leczenia standardowego.

Działanie farmakodynamiczne

Farmakodynamika kolchicyny w zapobieganiu niedokrwiennym zdarzeniom układu sercowo-naczyniowego nie jest do końca poznana. Wykazano jednak, że kolchicyna wywołuje działania kardioochronne, przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe w kilku modelach zwierzęcych *in vivo* i może stabilizować blaszki miażdżycowe dzięki zmniejszaniu aktywności zapalnej i obciążenia blaszek. U pacjentów po ostrym zespole wieńcowym obserwowano korzystne działanie modyfikujące blaszkę podczas stosowania kolchicyny w dawce 0,5 mg na dobę, niezależnie od istotnego zmniejszenia stężenia lipoprotein o niskiej gęstości lub intensyfikacji leczenia wysokimi dawkami statyny. Ustalone działanie farmakodynamiczne (np. wpływ na metabolizm kwasu moczowego) nie występuje przy zalecanym dawkowaniu produktu leczniczego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie LoDoCo2 (ACTRN12614000093684) było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem pacjentów z przewlekłą, stabilną chorobą wieńcową (ChW). Do badania włączono łącznie 5522 pacjentów, z czego 2762 trafiło do grupy przyjmującej kolchicynę, a 2760 do grupy otrzymującej placebo. Mediana obserwacji kontrolnej wynosiła 28,6 miesiąca.

Pacjenci rozpoczynali fazę randomizowaną dopiero po zakończeniu 30-dniowego otwartego okresu wstępnego z zastosowaniem kolchicyny w niskiej dawce, w którym pacjentów z nietolerancją kolchicyny wykluczano z randomizacji. Warunkiem udziału w badaniu było tolerowanie kolchicyny w przedrandomizacyjnym okresie wstępnym.

Do badania kwalifikowały się osoby dorosłe z udokumentowaną chorobą wieńcową, wykazaną w inwazyjnej koronarografii, tomografii komputerowej naczyń krwionośnych lub na podstawie wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych wynoszącego co najmniej 400 jednostek Agatston, w stanie stabilnym klinicznie od co najmniej 6 miesięcy. Wykluczano pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, ciężką niewydolnością serca, ciężką chorobą zastawkową serca lub znaną nietolerancją kolchicyny.

Wyjściowe parametry były zasadniczo zrównoważone pomiędzy grupami leczenia. Średni wiek w badanej populacji wynosił około 66 lat, a większość pacjentów stanowili mężczyźni. Większość uczestników miała udokumentowane czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i stosowała standardową profilaktykę wtórną, w tym za pomocą leków obniżających stężenie lipidów i leków przeciwplatektykowych.

Pierwszorzędowym złożonym punktem końcowym w ocenie skuteczności był czas do wystąpienia pierwszego spośród następujących zdarzeń: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, spontaniczny zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny lub rewaskularyzacja wieńcowa wskutek niedokrwienia.

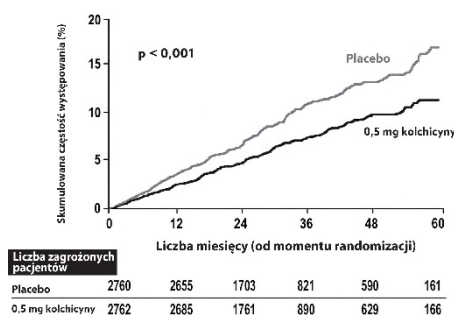
Leczenie kolchicyną znacząco zmniejszało ryzyko pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego dotyczącego układu sercowo-naczyniowego w porównaniu z placebo (współczynnik ryzyka (HR) 0,69; 95-procentowy przedział ufności (CI) 0,57–0,83; $p < 0,001$), co odpowiada względnemu zmniejszeniu ryzyka o około 31%.

Interpretację wyników dotyczących skuteczności utrudnia kilka czynników. W badaniu LoDoCo2 pacjenci rozpoczynali fazę randomizowaną dopiero po zakończeniu 30-dniowego otwartego okresu wstępnego z zastosowaniem kolchicyny, w którym pacjentów z wczesną nietolerancją wykluczano z

udziału. Z badanej populacji wykluczono też pacjentów z umiarkowanymi albo ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ciężką niewydolnością serca i innymi schorzeniami wysokiego ryzyka, co może ograniczać przekładalność wyników na te populacje. Ustalanie zdarzeń koncentrowało się na wstępnie zdefiniowanych wynikach sercowo-naczyniowych, a gromadzenie danych dotyczących bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń innych niż sercowo-naczyniowe miało ograniczony charakter.

Potwierdzających danych dostarczyły dodatkowe randomizowane badania i metaanalizy dotyczące miażdżycowej choroby układu krążenia. Wyniki badań dotyczących układu krążenia są jednak niejednorodne, zwłaszcza jeśli chodzi o populacje pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i z ostrym zawałem mięśnia sercowego. W badaniu CLEAR SYNERGY/OASIS-9 – dużym randomizowanym badaniu z udziałem pacjentów leczonych krótko po ostrym zawałe mięśnia sercowego – kolchicyna nie zmniejszyła znacząco pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego dotyczącego układu sercowo-naczyniowego. Wnioski z tego badania odstają od wyników badań nad stabilną ChW ze względu na różnice dotyczące populacji, czasu od ostrego zawału mięśnia sercowego, podstawowej ostrej terapii interwencyjnej, kwestii przestrzegania zaleceń i prowadzenia badania podczas pandemii COVID-19.

W związku z tym korzyści kliniczne ze stosowania kolchicyny stwierdzono przede wszystkim u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową.



Rysunek 1: Skumulowana częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu LoDoCo2

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyczne przeprowadzono z udziałem zdrowych mężczyzn w wieku 18–45 lat z BMI równym 18,50–30,00 kg/m² (N = 55 na badanie) zarówno na czczo, jak i po posiłku.

Wchłanianie

Doustne przyjmowanie kolchicyny podlega recyrkulacji jelitowo-wątrobowej. U zdrowych osób dorosłych kolchicyna ulega wchłanianiu po podaniu doustnym, osiągając średnią C_{max} 2,1 ng/ml około godziny po pojedynczej dawce na czczo.

Średnia bezwzględna biodostępność kolchicyny wynosi około 45%.

Wpływ pokarmów

Gdy w ramach badania biodostępności kolchicynę podawano z wysokotłuszczowym, wysokokalorycznym posiłkiem lub po takim posiłku, stwierdzono brak znaczącego wpływu pokarmu. Kolchicynę można podawać wraz z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Średnie maksymalne stężenie kolchicyny w osoczu po posiłku wynosiło 1,8 ng/ml po mniej więcej 1,75 godziny.

Dystrybucja

Średnia pozorna objętość dystrybucji u zdrowych ochotników wynosi około 1300 l.

Kolchicyna wiąże się z białkami surowicy w 39 ($\pm$) 5%, głównie z albuminą, niezależnie od stężenia. Po ponownym wchłonięciu lek jest szybko usuwany z osocza i rozprowadzany do różnych tkanek. Kolchicyna występuje w dużych stężeniach w leukocytach, nerkach, wątrobie i śledzionie. Kolchicyna przenika przez łożysko. Kolchicyna przenika też do mleka ludzkiego. Kolchicyna może także przenikać przez barierę krew-mózg i gromadzić się w mózgu, który zawiera duże ilości tubuliny.

Metabolizm

Kolchicyna w procesie demetylacji rozkłada się na dwa pierwotne metabolity: 2-O-demetylokolchicynę i 3-O-demetylokolchicynę (2-DMC i 3-DMC), oraz jeden mniej znaczący metabolit, 10-O-demetylokolchicynę (tzw. kolchiceina). Badania *in vitro* z wykorzystaniem mikrosomów wątroby ludzkiej wykazały, że w metabolizmie kolchicyny do 2-DMC i 3-DMC bierze udział CYP3A4. Stężenie tych metabolitów w osoczu wynosi mniej niż 5% stężenia leku macierzystego.

Eliminacja

U zdrowych ochotników ($n = 12$) po podaniu doustnym 1 mg kolchicyny 40 do 65% leku stwierdzano w moczu w postaci niezmienionej. W eliminacji kolchicyny podejrzewa się również rolę recyrkulacji jelitowo-wątrobowej i wydalania z żółcią. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 0,5 mg na dobę średni okres półtrwania u zdrowych ochotników wynosi 19 godzin. Kolchicyna jest substratem P-gp. Kolchicyna nie jest usuwana za pomocą hemodializy.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono specjalnego badania farmakokinetycznego z zastosowaniem kolchicyny u pacjentów z różnym stopniem zaburzenia czynności nerek. W opublikowanym raporcie opisano przemiany kolchicyny (1 mg) u młodych dorosłych mężczyzn i kobiet z rodzinną gorączką śródziemnomorską (FMF) i prawidłową czynnością nerek albo schyłkową niewydolnością nerek wymagającą dializoterapii. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) klirens kolchicyny był o 75% niższy (0,17 w porównaniu z 0,73 l/h/kg), a okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji dłuższy (18,8 godziny w porównaniu z 4,4 godziny) niż u pacjentów z FMF i prawidłową czynnością nerek. W innym badaniu 8 zdrowych osób z prawidłową czynnością nerek, po 8 pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek oraz 8 pacjentów z ESRD otrzymało pojedynczą dawkę 0,6 mg kolchicyny przed zabiegiem hemodializy, a następnie ponownie po zabiegu. Wyniki wykazały, że ekspozycja na kolchicynę była podobna u osób z prawidłową czynnością nerek, łagodnym zaburzeniem czynności nerek lub ESRD przed hemodializą i w trakcie hemodializy (24,7–31,7 ng·h/ml), ale nawet dwukrotnie wyższa u osób z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek (odpowiednio 48,9 i 48,0 ng·h/ml). Bardzo niewielką ilość kolchicyny (średnio 5,2%) stwierdzono w dializacie.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono specjalnego badania farmakokinetycznego z zastosowaniem kolchicyny u pacjentów z różnym stopniem zaburzenia czynności wątroby. Opublikowane raporty na temat farmakokinetyki dożylniej kolchicyny u pacjentów z ciężką przewlekłą chorobą wątroby, jak również u pacjentów z alkoholową marskością wątroby lub pierwotną marskością żółciową i prawidłową czynnością nerek sugerują dużą zmienność międzypersonalną. U niektórych pacjentów z łagodną lub umiarkowaną marskością wątroby klirens kolchicyny jest znacznie zmniejszony, a okres półtrwania w osoczu wydłużony w porównaniu z osobami zdrowymi. U pacjentów z pierwotną marskością żółciową nie odnotowano jednolitych trendów. Nie są dostępne dane dotyczące farmakokinetyki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha).

Dzieci i młodzież

Nie są dostępne dane o farmakokinetyce u dzieci.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ogólna toksykologia

Nie przeprowadzono ogólnych badań toksykologicznych kolchicyny, ale nie zidentyfikowano żadnych szczególnych wątpliwości dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego poza tymi, które wynikają ze znanych właściwości farmakodynamicznych kolchicyny. Każde przedawkowanie kolchicyny jest potencjalnie śmiertelne. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym działania niepożądane zależne od dawki obserwowano głównie w szybko proliferujących tkankach, w tym w przewodzie pokarmowym, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i narządach rozrodczych, z czułością zależną od gatunku.

Rakotwórczość

Na podstawie wyników dwuletnich badań na myszach i szczurach kolchicyna nie wykazała działania rakotwórczego po dawkach doustnych do 3 mg/kg na dobę u myszy i 2 mg/kg na dobę u szczurów, co odpowiada ekspozycji około 29- i 38-krotnie większej niż zalecana dawka dla ludzi wynosząca 0,5 mg, w przeliczeniu na mg/m².

Genotoksyczność

W badaniu mutacji powrotnych w komórkach bakteryjnych kolchicyna nie wykazywała działania mutagennego. W teście aberracji chromosomowej w hodowanych ludzkich białych krwinkach leczenie kolchicyną spowodowało powstanie mikrojąder. Ponieważ opublikowane badania wykazały, że kolchicyna indukuje aneuploidię w procesie nondysjunkcji mitotycznej bez strukturalnych zmian DNA, leku tego nie uważa się za klastogenny mimo powstawania mikrojąder.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

Opublikowane badania niekliniczne wykazały, że wywołane przez kolchicynę zakłócenie procesu tworzenia się mikrotubul wpływa na mejozę i mitozę. W badaniach płodności stwierdzono także nieprawidłową morfologię i zmniejszenie liczby plemników u samców oraz zaburzenia przenikania plemników, drugiego podziału meiotycznego i prawidłowego bruzdkowania u samic po ekspozycji na kolchicynę. Ponadto opublikowane badania na zwierzętach wskazują, że kolchicyna powoduje toksyczność zarodkowo-płodową oraz zaburza rozwój pourodzeniowy przy ekspozycjach mieszczących się w klinicznym zakresie terapeutycznym lub przekraczających ten zakres.

Kolchicyna zaburza tworzenie mikrotubul oraz funkcję wrzeciona mitotycznego, czego wynikiem jest zahamowanie podziału komórek. W badaniach na zwierzętach kolchicyna wykazywała embriotoksyczność i teratogenność, a także indukowała aneuploidię, zaburzenia chromosomalne i upośledzony rozwój zarodkowy. Zaobserwowano niekorzystny wpływ na płodność zarówno u samców, jak i u samic, w tym zaburzenia spermatogenezy, dojrzewania oocytów i implantacji. Zjawiska te były zależne od dawki i miały związek z czasem ekspozycji. U ludzi podczas leczenia kolchicyną zgłaszano przypadki odwracalnej oligospermii i azospermii. Nie ustalono ostatecznie związku przyczynowo-skutkowego.

Chociaż wyniki te budzą teoretyczne obawy co do szkodliwego działania na rozrodczość u ludzi, obszerne doświadczenie kliniczne z kolchicyną w dawkach terapeutycznych nie dało jednoznacznego sygnału zwiększonego ryzyka wad wrodzonych ani trwałej niepłodności. Ze względu na mechanizm działania oraz wyniki badań nieklinicznych zaleca się jednak stosowanie zapobiegawczych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Żelatyna
Skrobia ziemniaczana
Talk
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/PVC (30 tabletek).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2048/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**Pudełko składane****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg tabletki
kolchicyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 0,5 mg kolchicyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza jednowodna, żelatyna, skrobia ziemniaczana, talk, magnezu stearynian

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki
30 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2048/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Colchicine AGEPHA Pharma

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg tabletki
kolchicyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AGEPHA Pharma s.r.o.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK
--

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg tabletki

kolchicyna

Ważne ostrzeżenie!

Pojawienie się w trakcie leczenia biegunki (płynnych stolców częściej niż 3 razy na dobę), z towarzyszeniem lub bez nudności i wymiotów, może być pierwszym sygnałem przedawkowania, które może być poważne. W przypadku zauważenia tych objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, który może zmniejszyć dawkę lub zawiesić leczenie kolchicyną.

Nie należy przekraczać zalecanej dawki. Przedawkowanie może spowodować poważne, bolesne i nieodwracalne zatrucie.

Patrz punkty 2, 3 i 4 niniejszej ulotki dla pacjenta.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Colchicine AGEPHA Pharma i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Colchicine AGEPHA Pharma
3. Jak przyjmować lek Colchicine AGEPHA Pharma
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Colchicine AGEPHA Pharma
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Colchicine AGEPHA Pharma i w jakim celu się go stosuje

Lek Colchicine AGEPHA Pharma zawiera kolchicynę, którą stosuje się u osób dorosłych z chorobą serca (stabilną od co najmniej 6 miesięcy) spowodowaną zwężeniem lub zablokowaniem naczyń krwionośnych zaopatrujących mięsień sercowy (tzw. choroba wieńcowa) o stabilnym charakterze w celu zmniejszenia ryzyka:

- zawału serca;
- udaru spowodowanego przez zablokowanie dopływu krwi do części mózgu (tzw. udar niedokrwienny);
- konieczności wykonania zabiegów mających na celu przywrócenie dopływu krwi do serca, gdy zmniejszony dopływ tlenu do mięśnia sercowego powoduje objawy (tzw. rewaskularyzacja wieńcowa wskutek niedokrwienia);
- zgonu wskutek choroby serca lub naczyń krwionośnych.

Lek stosuje się wraz ze standardowymi terapiami.

Sposób działania substancji czynnej leku Colchicine AGEPHA Pharma, kolchicyny, nie jest w pełni poznany. Podejrzewa się jednak, że zmniejsza ona stan zapalny przez ograniczenie przemieszczania się niektórych białych krwinek do obszarów objętych zapaleniem oraz zakłócanie uwalniania substancji zapalnych wewnątrz tych komórek. Najprawdopodobniej zapobiega to uszkodzeniom serca i naczyń krwionośnych.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Colchicine AGEPHA Pharma

Kiedy nie przyjmować leku Colchicine AGEPHA Pharma

- jeśli pacjent ma uczulenie na kolchicynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby;
- jeśli u pacjenta występują choroby krwi;
- jeśli pacjent przyjmuje niektóre leki zwane silnymi inhibitorami CYP3A4 lub inhibitorami glikoproteiny P:
 - atazanawir, darunawir/rytonawir, indynawir, lopinawir/rytonawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, typranawir/rytonawir (*stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV*),
 - itrakonazol, ketokonazol (*stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych*),
 - klarytromycyna, telitromycyna (*stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych*);
 - nefazodon (*stosowany w leczeniu depresji*);
 - cyklosporyna (*stosowana w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu / leczenia chorób układu odpornościowego*),
 - ranolazyne (stosowana w leczeniu bólu w klatce piersiowej / dławicy piersiowej).

W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. Przyjmowanie powyższych leków wraz z lekiem Colchicine AGEPHA Pharma może powodować zbyt wysokie stężenie kolchicyny w organizmie, co może prowadzić do zagrażających życiu działań niepożądanych lub zgonu.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Colchicine AGEPHA Pharma należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli u pacjenta:

- występują zaburzenia czynności wątroby lub nerek;
- występują choroby żołądka i jelit (przewodu pokarmowego);
- występuje ciężka choroba krwi.

Lek Colchicine AGEPHA Pharma może hamować czynność szpiku kostnego (mielosupresja), prowadząc do obniżenia liczby krwinek, w tym białych krwinek (leukopenia), podtypu białych krwinek, tzw. granulocytów (granulocytopenia), płytek krwi, które odpowiadają za krzepnięcie krwi (małopłytkowość), albo wszystkich rodzajów krwinek (pancytopenia), a także do choroby, w której szpik kostny nie jest w stanie wytwarzać krwinek (niedokrwistość aplastyczna). Może to zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek problemów żołądkowo-jelitowych należy natychmiast przerwać przyjmowanie leku Colchicine AGEPHA Pharma i skontaktować się z lekarzem, ponieważ często są to pierwsze objawy działań niepożądanych leku Colchicine AGEPHA Pharma. Zaliczają się do nich:

- nudności (mdłości);
- wymioty;
- ból żołądka;
- biegunka (patrz także punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).
- ciężka niewydolność serca (klasa III lub IV według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego) lub poważne osłabienie czynności serca – lekarz zdecyduje wówczas, czy lek Colchicine AGEPHA Pharma jest odpowiedni dla pacjenta.

Lek Colchicine AGEPHA Pharma może powodować działania niepożądane dotyczące nerwów i mięśni (nerwowo-mięśniowe) oraz rozpad tkanki mięśni często prowadzący do uszkodzenia nerek (rabdomioliza). W przypadku wystąpienia istotnych objawów, takich jak ból mięśni, tkliwość, ciemna barwa moczu, należy skontaktować się z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Produktu Colchicine AGEPHA Pharma nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

Lek Colchicine AGEPHA Pharma a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Następujące leki mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych leku Colchicine AGEPHA Pharma przez zwiększanie ilości leku Colchicine AGEPHA Pharma we krwi:

- amprenawir, fosamprenawir (prolek amprenawiru) *(stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV)*;
- aprepitant *(stosowany w leczeniu nudności i wymiotów)*;
- diltiazem, werapamil *(stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi)*;
- erytromycyna *(stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych)*;
- flukonazol *(stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)*;
- atorwastatyna, rosuwastatyna, symwastatyna *(stosowane w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu)*;
- fibraty, gemfibrozyl *(stosowane w leczeniu wysokich stężeń trójglicerydów/cholesterolu)*.
- digoksyna *(stosowana w leczeniu nieregularnego bicia serca i nieprawidłowego rytmu serca)*
- Noretindron/etynyloestradiol *(stosowany jako środek antykoncepcyjny w celu zapobiegania ciąży)*

Nie należy przyjmować leku Colchicine AGEPHA Pharma z następującymi silnymi inhibitorami CYP3A4 i P-gp, ponieważ są one przeciwwskazane:

- klarytromycyna, telitromycyna *(stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych)*,
- itrakonazol, ketokonazol *(stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych)*,
- atazanawir, darunawir/rytonawir, indynawir, lopinawir/rytonawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, typranawir/rytonawir *(stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV)*;
- cyklosporyna *(stosowana w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu / leczenia chorób układu odpornościowego)*,
- nefazodon *(stosowany w leczeniu depresji)*,
- ranolazyna *(stosowana w leczeniu bólu w klatce piersiowej / dławicy piersiowej)*.

Stosowanie leku Colchicine AGEPHA Pharma z jedzeniem i piciem

Podczas przyjmowania leku Colchicine AGEPHA Pharma należy unikać spożywania grejpfrutów i picia soku grejpfrutowego. Może to bowiem zwiększyć prawdopodobieństwo poważnych działań niepożądanych.

Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni

Lek ten oddziałuje na podział komórek i może mieć wpływ na nienarodzone dziecko poczęte podczas leczenia. Dlatego kobiety mogące zajść w ciążę powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie przyjmowania leku Colchicine AGEPHA Pharma oraz przez co najmniej miesiąc po zakończeniu leczenia. Mężczyźni nie powinni płodzić dzieci w trakcie leczenia kolchicyną i przez co najmniej 3 miesiące po przerwaniu leczenia.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Lek wpływa na podział komórek i przenika przez ludzkie łożysko. Dostępne dane nie wskazują na żadne ryzyko dla nienarodzonego dziecka, niemniej w związku ze stosowaniem kolchicyny zgłaszano przypadki nieprawidłowości genetycznych, w tym zespołu Downa, chociaż ryzyko to nie zostało potwierdzone w badaniach. Dlatego leku Colchicine AGEPHA Pharma nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia kolchicyną.

Karmienie piersią

Substancja czynna leku Colchicine AGEPHA Pharma, kolchicyna, przenika do mleka ludzkiego. Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna poradzić się lekarza przed przyjęciem leku Colchicine AGEPHA Pharma. Lekarz zdecyduje, czy należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Jeśli pacjent zamierza mieć dzieci, powinien omówić to z lekarzem przed rozpoczęciem przyjmowania leku Colchicine AGEPHA Pharma.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kolchicina nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Colchicine AGEPHA Pharma zawiera laktozę

Lek Colchicine AGEPHA Pharma zawiera laktozę.

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku Colchicine AGEPHA Pharma

3. Jak przyjmować lek Colchicine AGEPHA Pharma

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to 0,5 mg raz na dobę. Lek Colchicine AGEPHA Pharma można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

Nie należy zmieniać dawki ani przerywać przyjmowania leku Colchicine AGEPHA Pharma bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Lek Colchicine AGEPHA Pharma jest dostępny w postaci tabletek przyjmowanych doustnie.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Colchicine AGEPHA Pharma

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Colchicine AGEPHA Pharma należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić na najbliższy szpitalny oddział ratunkowy. Pacjent powinien zabrać ze sobą tę ulotkę oraz resztę tabletek, aby pokazać lekarzowi, co zażył.

Zbyt wysoka dawka leku Colchicine AGEPHA Pharma może powodować poważne działania niepożądane, które mogą zagrażać życiu. Wczesne objawy przedawkowania (które pojawiają się zwykle po 3 godzinach, ale mogą i później) mogą obejmować mdłości (nudności), wymioty, ból brzucha, krwawą biegunkę i niskie ciśnienie krwi.

Pominięcie przyjęcia leku Colchicine AGEPHA Pharma

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku i jest już prawie pora kolejnej dawki, nie powinien przyjmować pominiętej dawki, ale kontynuować zalecony schemat dawkowania.

Przypomniawszy sobie o pominięciu dawki, należy ją od razu przyjąć, ale pod warunkiem, że do kolejnej dawki pozostało wystarczająco dużo czasu.

W razie wątpliwości należy zawsze zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przerwanie przyjmowania leku Colchicine AGEPHA Pharma

W przypadku nagłego przerwania przyjmowania leku mogą powrócić objawy, które występowały przed rozpoczęciem leczenia. Należy zawsze porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjent zamierza przestać przyjmować kolchicynę.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W przypadku wystąpienia następujących działań niepożądanych należy przerwać przyjmowanie leku Colchicine AGEPHA Pharma i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić na najbliższy szpitalny oddział ratunkowy.

Objawy przedawkowania lub poważnego zatrucia

Ciężka lub uporczywa biegunka, nudności, wymioty lub ból brzucha mogą być wczesnymi objawami przedawkowania kolchicyny, które może mieć poważny przebieg lub zagrażać życiu.

Objawy dotyczące mięśni

Ból, tklivość lub osłabienie mięśni, zwłaszcza jeśli pacjent źle się czuje, ma gorączkę lub zauważalne ciemne lub czerwono-brunatne zabarwienie moczu. Mogą to być objawy rhabdomyolizy (poważnego rozpadu mięśni, który może prowadzić do uszkodzenia nerek).

Ból, tklivość lub osłabienie mięśni – rzadko (mogą wystąpić u 1 na 1000 osób)

Rhabdomyoliza – częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi

Objawy takie jak nietypowe siniaki lub krwawienie, częste zakażenia z gorączką, ból gardła lub owrzodzenie jamy ustnej, nietypowe zmęczenie, bledność skóry lub duszność. Mogą to być objawy poważnych chorób krwi, takie jak niska liczba krwinek (w tym leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, pancytopenia lub inne zaburzenia szpiku kostnego).

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Inne działania niepożądane

Należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jeśli pacjent zauważy którekolwiek z poniższych działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- biegunka;
- mdłości (nudności).

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów):

- wymioty;
- ból lub dyskomfort w obrębie jamy brzusznej.

Niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 pacjentów):

- zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- wzrost aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaz);
- krwawienie wewnątrz czaszki (krwotok wewnątrzczaszkowy).

Rzadko (mogą dotyczyć do 1 na 1000 pacjentów):

- ból mięśni (mialgia).

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- choroba mięśni (miopatia);
- ciężkie uszkodzenie mięśni (rhabdomyoliza);
- mała liczba krwinek (w tym neutropenia, leukopenia, małopłytkowość);
- zahamowanie czynności szpiku kostnego (zahamowanie wytwarzania krwinek).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Colchicine AGEPHA Pharma

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Colchicine AGEPHA Pharma

- Substancją czynną leku jest kolchicina. Każda tabletką zawiera 0,5 mg kolchicyny.
- Pozostałe substancje pomocnicze to żelatyna, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, skrobia ziemniaczana i talk.

Jak wygląda lek Colchicine AGEPHA Pharma i co zawiera opakowanie

Lek Colchicine AGEPHA Pharma ma postać białych lub żółtawych, okrągłych, obustronnie wypukłych tabletek z wytłoczonym napisem „L1” na jednej stronie i gładkich na drugiej (o średnicy ok. 6,0 mm i grubości ok. 3,1 mm), pakowanych w blister Aluminium/PVC (30 tabletek).

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków pod adresem: <https://www.ema.europa.eu>.