

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Colquicina AGEPHA Pharma 0,5 mg, comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 0,5 mg de colquicina.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido contém 88,87 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos redondos, biconvexos, de cor branca a ligeiramente amarelada, gravados com «L1» numa das faces e lisos na outra (aprox. 6,0 mm de diâmetro e aprox. 3,1 mm de espessura).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Colquicina AGEPHA Pharma é indicado para a prevenção secundária de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos com doença coronária estável há pelo menos 6 meses.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

A dose recomendada é de 0,5 mg de colquicina uma vez por dia. A dose diária máxima é de 0,5 mg.

A dose máxima recomendada não pode ser excedida. As manifestações clínicas iniciais dessa sobredosagem incluem perturbações gastrointestinais, tais como diarreia, náuseas e vômitos (ver secção 4.4).

Em caso de esquecimento de uma dose de colquicina, a dose em falta deve ser tomada o mais rapidamente possível, devendo o doente retomar o esquema posológico normal. Se uma dose não for tomada, o doente não deve duplicar a dose seguinte.

Duração do tratamento:

A colquicina pode ser utilizada com segurança durante um período de 28 meses.

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico. Os estudos clínicos incluíram doentes idosos (≥ 65 anos); no entanto, os doentes muito idosos (≥ 75 anos) estavam sub-representados. Os dados disponíveis não indicam diferenças clinicamente relevantes relacionadas com a idade em termos de segurança ou eficácia. Uma vez que o compromisso renal, as comorbilidades e os medicamentos concomitantes são mais frequentes nos doentes idosos, a colquicina deve ser utilizada com precaução nesta população.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico em doentes com função renal normal (TFGe ≥ 90 ml/min) ou ligeiramente diminuída (TFGe ≥ 60 -89 ml/min).

Os doentes com função renal ligeira a moderadamente diminuída com TFGe ≥ 50 ml/min devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a reações adversas à colquicina. No entanto, a colquicina é contraindicada em doentes com insuficiência renal (TFGe < 50 ml/min) (ver secção 4.3).

Compromisso hepático

Os doentes com compromisso hepático devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a reações adversas à colquicina. A colquicina é contraindicada em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de colquicina na população pediátrica para a indicação de prevenção secundária de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos com doença coronária estável há pelo menos 6 meses.

Modo de administração

Via oral.

O comprimido deve ser engolido com um copo de água.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Coadministração com inibidores fortes do CYP3A4 ou inibidores da glicoproteína P.
- Doentes com discrasias sanguíneas preexistentes.
- Doentes com compromisso renal (TFGe < 50 ml/min).
- Doentes com compromisso hepático grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertência importante

A colquicina tem uma margem terapêutica estreita, o que a torna suscetível a riscos significativos de sobredosagem grave. A dose máxima recomendada não pode ser excedida. As manifestações clínicas iniciais dessa sobredosagem incluem perturbações gastrointestinais, tais como diarreia, náuseas e vômitos. Dependendo da dose tomada, pode ocorrer uma potencial insuficiência de vários órgãos, afetando vários sistemas, incluindo o respiratório, cardiovascular, hematológico e nervoso. Os doentes devem ser informados sobre estes sinais de possível sobredosagem, que também podem ocorrer se as interações forem ignoradas. Neste caso, deve ponderar-se uma redução da dose ou a descontinuação do tratamento. Consultar as secções 4.4, 4.5, 4.8 e 4.9 do presente RCM.

O medicamento deve ser mantido fora do alcance de terceiros antes e depois da utilização.

Cardiovasculares

A utilização de colquicina em doentes com insuficiência cardíaca de classe III ou IV da *New York Heart Association* e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) inferior a 35 % não é suportada por dados clínicos de eficácia e segurança. Por conseguinte, recomenda-se precaução ao considerar o tratamento com colquicina nesta população. Os profissionais de saúde devem avaliar cuidadosamente os potenciais benefícios e riscos numa base individual. Para informações sobre outras populações excluídas do estudo LoDoCo2, consulte a secção 5.1.

Discrasias sanguíneas

A colquicina pode causar mielossupressão, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, pancitopenia e anemia aplástica, que podem colocar a vida em risco ou ser fatais (*ver secções 4.3 e 4.8*). Os sintomas gastrointestinais são frequentemente o primeiro sinal de toxicidade com colquicina, pelo que novos sintomas devem desencadear uma avaliação da toxicidade. A utilização concomitante de medicamentos que reduzem o metabolismo da colquicina ou a presença de compromisso hepático ou renal aumenta o risco de desenvolvimento de discrasias sanguíneas.

A utilização de colquicina em doentes com discrasias sanguíneas preexistentes, compromisso renal (TFGe < 50 ml/min) ou compromisso hepático grave, bem como a utilização concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 ou inibidores da glicoproteína P, está contraindicada. (*ver secção 4.3*). A utilização concomitante de inibidores moderados do CYP3A4 com colquicina deve ser evitada em doentes com fatores de risco para aumento da exposição sistémica à colquicina (*ver secção 4.5*). Os

doentes com qualquer grau de compromisso renal e compromisso hepático devem ser monitorizados quanto a toxicidade por colquicina.

Toxicidade neuromuscular

A colquicina pode causar toxicidade neuromuscular e rabdomiólise. A utilização concomitante de medicamentos que reduzem o metabolismo da colquicina ou a presença de compromisso hepático ou renal aumenta o risco de desenvolvimento de toxicidade neuromuscular.

Se um doente desenvolver sinais de toxicidade neuromuscular, a colquicina deve ser descontinuada, as outras causas devem ser investigadas e tratadas de forma adequada. A utilização concomitante de colquicina com inibidores da HMG-CoA redutase, tais como atorvastatina, rosuvastatina, sinvastatina, e outros medicamentos hipolipemiantes, gemfibrozil, fibratos e digoxina, pode potenciar o desenvolvimento de miopatia (*ver secção 4.5*).

Os doentes com qualquer grau de compromisso renal devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a reações adversas à colquicina. A colquicina é excretada por via renal e a presença de compromisso renal moderado a grave tem sido associada à toxicidade da colquicina. A depuração urinária da colquicina e dos seus metabolitos pode estar diminuída em doentes com compromisso da função renal.

Os doentes com qualquer grau de compromisso hepático devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a reações adversas à colquicina. A colquicina é metabolizada principalmente pelo fígado e o compromisso hepático grave tem sido associado à toxicidade da colquicina. A depuração hepática pode estar significativamente reduzida e a semivida plasmática prolongada em doentes com compromisso hepático crónico.

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção nos homens e nas mulheres

Tendo em conta o mecanismo de ação da colquicina (*ver secção 5.3*), as mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo altamente eficaz durante o tratamento com colquicina e até um mês após o fim do tratamento. Os doentes do sexo masculino não devem conceber uma criança durante o tratamento com colquicina nem até 3 meses após a última dose do tratamento. A colquicina deve ser prescrita com precaução a mulheres que utilizem contraceptivos orais, devendo estas ser monitorizadas relativamente à ocorrência de reações adversas.

Com base nos resultados não clínicos da toxicidade reprodutiva e no mecanismo de ação da colquicina, são recomendadas medidas contraceptivas adequadas durante o tratamento (*ver secção 4.6*).

Excipiente (lactose)

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase total ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações medicamentosas graves

A coadministração de colquicina com inibidores fortes da P-gp e/ou inibidores fortes da CYP3A4 aumentará a exposição à colquicina, o que pode levar a toxicidade induzida pela colquicina, incluindo casos fatais. Esta utilização concomitante é contraindicada (*ver secção 4.3 e secção 4.5, Tabela 1*).

A colquicina não foi estudada no que respeita às interações medicamentosas, no entanto, são apresentados os dados e as informações disponíveis no domínio público relacionadas com o potencial de interação medicamentosa da colquicina.

A colquicina é um substrato da glicoproteína-P (P-gp), um transportador de efluxo. Das enzimas do citocromo P450 avaliadas, a CYP3A4 foi a principal envolvida no metabolismo da colquicina. Se a

colquicina for administrada com medicamentos que inibem a P-gp, a maioria dos quais também inibe a CYP3A4, é provável que ocorram concentrações aumentadas de colquicina.

Os médicos devem assegurar que os doentes são candidatos adequados para o tratamento com colquicina e permanecer alerta para os sinais e sintomas de toxicidades relacionados com uma exposição aumentada à colquicina em resultado de uma interação medicamentosa. Os sinais e sintomas de toxicidade com colquicina devem ser avaliados imediatamente e, em caso de suspeita de toxicidade, considerar a interrupção ou a descontinuação da colquicina.

Os medicamentos indicados na Tabela 1 abaixo baseiam-se em relatórios de casos de interação medicamentosa ou estudos, ou em potenciais interações devido à magnitude e gravidade esperadas da interação (ou seja, os identificados como contraindicados).

Tabela 1 Interações medicamentosas estabelecidas ou potenciais

Classe de medicamentos concomitantes ou alimentos	Resultado observado e esperado	Observações clínicas
Inibidores fortes da CYP3A4: atazanavir, claritromicina, darunavir/ritonavir, indinavir, itraconazol, cetoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina e tipranavir/ritonavir	Foram observados aumentos significativos nos níveis plasmáticos de colquicina. Foi notificada toxicidade fatal associada à colquicina com a claritromicina, um inibidor forte da CYP3A4. De igual modo, prevê-se um aumento significativo dos níveis plasmáticos de colquicina com outros inibidores fortes da CYP3A4.	A utilização concomitante de colquicina com inibidores fortes da CYP3A4 é contraindicada (<i>ver secção 4.3</i>).
Inibidores moderados da CYP3A4: amprenavir, aprepitante, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir (pró-fármaco do amprenavir), sumo de toranja e verapamil	Foram observados aumentos significativos da concentração plasmática de colquicina. Foi notificada toxicidade neuromuscular associada a interações com diltiazem e verapamil.	Os potenciais benefícios e riscos devem ser ponderados e os doentes cuidadosamente monitorizados relativamente a quaisquer sinais ou sintomas de toxicidade. Deve evitar-se a utilização concomitante de colquicina com inibidores moderados da CYP3A4 em doentes idosos e em doentes com compromisso renal ou hepático moderado.
Inibidores fortes da P-gp: ciclosporina, ranolazina	Foram observados aumentos significativos nos níveis plasmáticos de colquicina. Foi notificada toxicidade fatal associada à colquicina com a ciclosporina, um inibidor da P-gp. De igual modo, prevê-se um aumento significativo dos níveis plasmáticos de colquicina com outros inibidores da P-gp.	A utilização concomitante de colquicina com inibidores fortes da P-gp é contraindicada (<i>ver secção 4.3</i>).
Inibidores da HMG-CoA redutase:	Interação farmacocinética e/ou farmacodinâmica: a adição de um	Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados

atorvastatina, rosuvastatina, sinvastatina	medicamento a um regime estável e prolongado com o outro resultou em miopatia e rabdomiólise (incluindo casos fatais).	relativamente a quaisquer sinais ou sintomas de dor muscular, sensibilidade muscular ou fraqueza, particularmente durante a fase inicial do tratamento; a monitorização da CPK (creatina fosfoquinase) não evitará necessariamente a ocorrência de miopatia grave.
Outros medicamentos hipolipemiantes: fibratos, gemfibrozil		
Glicosídeos digitálicos: digoxina	Substrato da P-gp; foram notificados casos de rabdomiólise.	

Interações com alimentos e bebidas

Os doentes devem ser aconselhados a evitar o consumo de toranja ou de sumo de toranja com colquicina, uma vez que tal conduz a um aumento da exposição à colquicina.

Contracetivos orais

A colquicina pode interagir com contracetivos orais, como a noretisterona/etinilestradiol, e pode causar reações adversas como diarreia, náuseas, dor abdominal superior, suores frios, etc. As mulheres que utilizam contracetivos orais devem receber colquicina com precaução e ser monitorizadas quanto a reações adversas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção nos homens e nas mulheres

Com base no mecanismo de ação da colquicina, que interfere com a polimerização dos microtúbulos e a divisão celular, a colquicina tem potencial para afetar adversamente a gametogénese (*ver secção 5.3*). As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento com colquicina e durante pelo menos um mês após a descontinuação do tratamento. Os doentes do sexo masculino não devem ter filhos durante o tratamento com colquicina nem durante pelo menos três meses após a descontinuação do tratamento.

Gravidez

Os estudos em animais demonstraram que a colquicina é embriotóxica e teratogénica, em consonância com a sua atividade farmacológica, incluindo efeitos na segregação cromossómica e na divisão celular (*ver secção 5.3*).

Os dados disponíveis em seres humanos na literatura, derivados principalmente da utilização prolongada de colquicina na febre mediterrânica familiar e noutras doenças inflamatórias, não identificaram um risco acrescido de malformações congénitas *major*, aborto espontâneo ou desfechos adversos da gravidez quando a colquicina é utilizada em doses terapêuticas. No entanto, os dados em mulheres grávidas com doença cardiovascular isquémica são limitados.

Como medida de precaução, a colquicina não deve ser utilizada durante a gravidez, salvo se a condição clínica da mulher exigir tratamento.

Amamentação

A colquicina é excretada no leite humano. O lactente amamentado poderá receber até aproximadamente 10 % da dose materna ajustada ao peso.

Os dados publicados disponíveis não notificaram reações adversas em lactentes amamentados expostos à colquicina. No entanto, tendo em conta a atividade farmacológica da colquicina, não pode ser excluído um risco para o lactente amamentado.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com a colquicina tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Os estudos em animais demonstraram que a colquicina pode comprometer a fertilidade tanto nos machos como nas fêmeas, incluindo efeitos na espermatogénese e na oogenese (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A colquicina não tem influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As doenças gastrointestinais são as reações adversas mais frequentes associadas à colquicina. Estas constituem frequentemente os primeiros sinais de toxicidade e podem indicar a necessidade de interromper o tratamento. Estas reações adversas incluem diarreia, náuseas, vômitos e dor ou cólicas abdominais.

Foi notificado, com a utilização histórica da colquicina, o aparecimento de toxicidade neuromuscular, que pode manifestar-se sob a forma de dor muscular ou fraqueza muscular (*ver secção 4.4*). As manifestações tóxicas graves associadas à colquicina incluem mielossupressão, coagulação intravascular disseminada e compromisso dos sistemas renal, hepático, circulatório e nervoso central.

Tabela de reações adversas

As seguintes reações adversas, listadas por classes de sistemas de órgãos e frequência, foram notificadas quando a colquicina foi utilizada em terapêutica de longa duração noutras indicações.

As frequências são desconhecidas, salvo quando indicadas numa das seguintes classificações:

Muito frequentes: ($\geq 1/10$)

Frequentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Pouco frequentes: ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

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

Muito raros: ($< 1/10\,000$)

desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Tabela 2: Lista de reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	Pouco frequentes	Pneumonia
Doenças do sangue e do sistema linfático	Desconhecida	Neutropenia
	Desconhecida	Leucopenia
	Desconhecida	Trombocitopenia
	Desconhecida	Pancitopenia/depressão da medula óssea
Vasculopatias	Pouco frequentes	Hemorragia intracraniana
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia
	Muito frequentes	Náuseas
	Frequentes	Vômitos
	Frequentes	Dor/desconforto abdominal
Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes	Aumento das transaminases
	Raras	Mialgia

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Desconhecida	Miopatia
	Desconhecida	Rabdomiólise

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem aguda superior a 0,5 mg/kg (35 mg para um adulto médio de 70 kg) é geralmente fatal. Foram notificados casos fatais com doses tão baixas quanto 7 mg.

Sintomas de sobredosagem

A intoxicação por colquicina manifesta-se em três fases sequenciais e geralmente sobrepostas. A primeira fase da toxicidade aguda da colquicina ocorre tipicamente nas primeiras 24 horas após a ingestão e inclui sintomas gastrointestinais, como dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia, bem como perda significativa de fluidos, conduzindo a depleção volêmica. Pode também observar-se leucocitose periférica. A segunda fase desenvolve-se entre 24 e 72 horas após a ingestão e caracteriza-se por falência multiorgânica. A morte resulta geralmente de depressão respiratória e colapso cardiovascular. A recuperação pode ser acompanhada de leucocitose de *rebound* cerca de uma semana após a ingestão inicial.

Tratamento

Não é conhecido nenhum antídoto específico. Deve tentar-se a eliminação das toxinas por lavagem gástrica seguida de administração de carvão ativado nas primeiras 1 a 2 horas após a ingestão. A colquicina não é eficazmente removida por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Preparações antigota, preparações sem efeito no metabolismo do ácido úrico, código ATC: M04AC01

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da colquicina na prevenção de acontecimentos cardiovasculares (CV) *major* não é compreendido. Considera-se que a colquicina atua contra a resposta inflamatória, possivelmente através da inibição da migração dos granulócitos para a área inflamada e da interação com os microtúbulos, mecanismos que, em conjunto, poderão contribuir para a prevenção de acontecimentos CV.

A colquicina é um medicamento anti-inflamatório que inibe a polimerização dos microtúbulos e modula vias inflamatórias implicadas na aterosclerose, incluindo a ativação dos neutrófilos e o inflamassoma NLRP3. Através destes mecanismos, a colquicina reduz a inflamação vascular, que contribui para o risco cardiovascular residual apesar da terapêutica padrão otimizada.

Efeitos farmacodinâmicos

A farmacodinâmica da colquicina na prevenção de acontecimentos cardiovasculares isquémicos não é completamente compreendida; no entanto, demonstrou-se que a colquicina exerce efeitos cardioprotetores, anti-inflamatórios e antiateroscleróticos em vários modelos animais *in vivo*, podendo estabilizar placas ateroscleróticas através da redução da atividade inflamatória e da carga aterosclerótica. Foram observados efeitos favoráveis de modificação da placa aterosclerótica com terapêutica diária de 0,5 mg de colquicina, independentemente de reduções substanciais das

lipoproteínas de baixa densidade ou da intensificação de estatinas em dose elevada em doentes após síndrome coronária aguda. O efeito farmacodinâmico estabelecido (por exemplo, efeito no metabolismo do ácido úrico) não ocorre na posologia recomendada deste medicamento.

Eficácia e segurança clínicas

O LoDoCo2 (ACTRN12614000093684) foi um ensaio clínico aleatório, -em dupla ocultação e controlado por placebo- e multicêntrico, realizado em doentes com doença arterial coronária (DAC). Foram incluídos 5 522 doentes no total, dos quais 2 762 foram atribuídos ao grupo da colquicina e 2 760 ao grupo placebo, com um seguimento mediano de 28,6 meses.

Os doentes entraram na fase aleatorizada apenas após concluírem um período inicial aberto de 30 dias com colquicina em dose baixa, durante o qual os doentes com intolerância à colquicina foram excluídos da aleatorização. Os doentes tiveram de tolerar a colquicina durante um período de adaptação pré-randomização, antes da sua inclusão no estudo.

Os doentes elegíveis eram adultos com doença arterial coronária documentada, demonstrada por angiografia coronária invasiva, angiografia coronária por tomografia computadorizada ou pontuação de cálcio nas artérias coronárias de, pelo menos, 400 unidades Agatston, e que se encontravam clinicamente estáveis há, pelo menos, 6 meses. Foram excluídos os doentes com compromisso renal moderado a grave, insuficiência cardíaca grave, doença valvular cardíaca grave ou intolerância conhecida à colquicina.

As características basais estavam, de um modo geral, equilibradas entre os grupos de tratamento. A idade média da população do estudo era de aproximadamente 66 anos e a maioria dos doentes era do sexo masculino. A maioria dos participantes apresentava fatores de risco cardiovascular estabelecidos e recebia terapêutica padrão de prevenção secundária, incluindo agentes hipolipemiantes e terapêutica antiplaquetária.

O parâmetro de avaliação final primário de eficácia foi o tempo até à primeira ocorrência de um composto de morte cardiovascular, enfarte espontâneo do miocárdio, acidente vascular cerebral isquémico ou revascularização coronária motivada por isquemia.

O tratamento com colquicina reduziu significativamente o risco do critério de avaliação cardiovascular composto primário em comparação com placebo (hazard ratio [HR] 0,69; intervalo de confiança [IC] de 95 % 0,57–0,83; $p < 0,001$), correspondendo a uma redução relativa do risco de aproximadamente 31 %.

A interpretação dos resultados de eficácia está sujeita a várias limitações. No estudo LoDoCo2, os doentes entraram na fase aleatorizada apenas após concluírem um período inicial aberto de 30 dias com colquicina, durante o qual os doentes com intolerância precoce foram excluídos. A população do estudo excluiu doentes com compromisso renal moderado a grave, insuficiência cardíaca grave e outras condições de elevado risco, o que pode limitar a aplicabilidade dos resultados a estas populações. A avaliação dos acontecimentos incidiu em desfechos cardiovasculares pré-especificados e a recolha de dados de segurança não cardiovasculares foi limitada.

Estão disponíveis dados de suporte provenientes de estudos aleatorizados adicionais e de dados meta-analíticos na doença cardiovascular aterosclerótica. No entanto, os resultados dos ensaios cardiovasculares são heterogêneos, em particular entre populações com doença coronária estável e populações com enfarte agudo do miocárdio. No estudo CLEAR SYNERGY/OASIS-9, um grande ensaio aleatorizado em doentes tratados pouco tempo após enfarte agudo do miocárdio, a colquicina não reduziu significativamente o parâmetro de avaliação final cardiovascular composto primário. A interpretação deste estudo difere da dos ensaios em doentes com DAC estável devido a diferenças na população, no momento de início após enfarte agudo do miocárdio, na terapêutica interventiva aguda de base, em considerações relacionadas com a adesão e na condução do ensaio durante a pandemia de COVID-19.

Por conseguinte, o benefício clínico da colquicina foi estabelecido principalmente em doentes com doença arterial coronária estável.

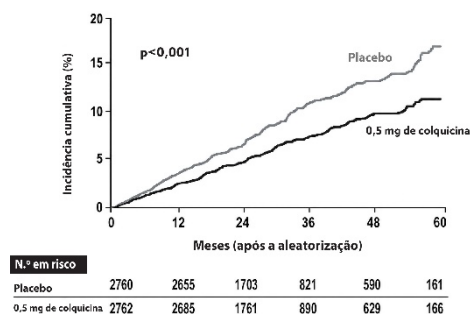


Figura 1: Incidência cumulativa do parâmetro de avaliação final primário no estudo LoDoCo2

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os estudos farmacocinéticos foram realizados em indivíduos saudáveis do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 18 e os 45 anos com IMC entre 18,50 e 30,00 kg/m² (N = 55 por estudo), tanto em condições de jejum como após ingestão de alimentos.

Absorção

A colquicina administrada por via oral sofre recirculação entero-hepática. Em adultos saudáveis, a colquicina é absorvida após administração oral, atingindo uma $C_{\text{máx}}$ média de 2,1 ng/ml em aproximadamente 1 hora após uma dose única administrada em condições de jejum.

A biodisponibilidade absoluta média da colquicina é descrita como sendo de aproximadamente 45 %.

Efeito dos alimentos

Quando a colquicina foi administrada com ou após uma refeição rica em gordura e calorias num estudo de biodisponibilidade, os resultados demonstraram ausência de um efeito significativo dos alimentos. A colquicina pode ser administrada com ou sem alimentos.

A concentração plasmática máxima média da colquicina em condições pós-prandiais foi de 1,8 ng/ml aproximadamente 1,75 horas após a administração.

Distribuição

O volume de distribuição aparente médio em voluntários saudáveis é de aproximadamente 1300 L. A ligação da colquicina às proteínas séricas é de $39 \pm 5\%$, principalmente à albumina, independentemente da concentração. Após reabsorção, a colquicina é rapidamente removida do plasma e distribuída por vários tecidos. A colquicina é encontrada em concentrações elevadas nos leucócitos, rins, fígado e baço. A colquicina atravessa a placenta. A colquicina distribui-se também no leite materno. A colquicina pode igualmente atravessar a barreira hematoencefálica e acumular-se no cérebro, que contém grandes quantidades de tubulina.

Biotransformação

A colquicina é desmetilada em dois metabolitos principais, 2-O-desmetilcolquicina e 3-O-desmetilcolquicina (2- e 3-DMC, respetivamente), e num metabolito minor, 10-O-desmetilcolquicina (também conhecida como colquicina). Houve estudos in vitro com microsomas hepáticos humanos que demonstraram que a CYP3A4 está envolvida no metabolismo da colquicina em 2- e 3-DMC. Os níveis plasmáticos destes metabolitos são inferiores a 5% dos do fármaco original.

Eliminação

Em voluntários saudáveis (n=12), 40 a 65 % da colquicina administrada por via oral numa dose de 1 mg foi recuperada inalterada na urina. Postula-se também que a recirculação entero-hepática e a excreção biliar desempenham um papel na eliminação da colquicina. Após uma dose oral única diária

de 0,5 mg, a semivida efetiva média em voluntários saudáveis é de 19 horas. A colquicina é um substrato da gp-P.

A colquicina não é removida por hemodiálise.

Compromisso renal

Não foi realizado qualquer estudo farmacocinético específico com colquicina em doentes com diferentes graus de compromisso renal. Uma publicação descreveu a disposição da colquicina (1 mg) em homens e mulheres adultos jovens com febre mediterrânica familiar (FMF), com função renal normal ou doença renal terminal com necessidade de diálise. Os doentes com doença renal terminal (DRT) apresentaram uma depuração da colquicina 75 % inferior (0,17 vs. 0,73 L/h/kg) e uma semivida de eliminação plasmática prolongada (18,8 horas vs. 4,4 horas), em comparação com indivíduos com FMF e função renal normal. Noutro estudo, 8 indivíduos saudáveis com função renal normal, 8 indivíduos em cada grupo com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave, e 8 indivíduos com DRT receberam uma dose única de 0,6 mg de colquicina antes e novamente após a hemodiálise. Os resultados demonstraram que a exposição à colquicina foi semelhante nos indivíduos com função renal normal, compromisso ligeiro ou DRT antes e durante a hemodiálise (24,7-31,7 ng·h/ml), mas foi até duas vezes superior nos indivíduos com compromisso renal moderado ou grave (48,9 e 48,0 ng·h/ml, respetivamente). Uma quantidade muito reduzida da dose de colquicina (média de 5,2 %) foi recuperada no dialisato.

Compromisso hepático

Não foi realizado qualquer estudo farmacocinético específico com colquicina em doentes com diferentes graus de compromisso hepático. Publicações sobre a farmacocinética da colquicina intravenosa em doentes com doença hepática crónica grave, bem como em doentes com cirrose alcoólica ou cirrose biliar primária e função renal normal, demonstram uma ampla variabilidade interindividual. Em alguns indivíduos com cirrose ligeira a moderada, a depuração da colquicina encontra-se significativamente reduzida e a semivida plasmática prolongada em comparação com indivíduos saudáveis. Em indivíduos com cirrose biliar primária, não foram observadas tendências consistentes. Não estão disponíveis dados farmacocinéticos em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C).

População pediátrica

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos em crianças.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia geral

Não foram realizados estudos gerais de toxicologia com colquicina; no entanto, não foram identificadas preocupações específicas de farmacologia de segurança para além das atribuíveis às propriedades farmacodinâmicas conhecidas da colquicina. Qualquer sobredosagem de colquicina é potencialmente letal. Nos estudos de toxicidade de dose repetida, observaram-se reações adversas dependentes da dose, principalmente em tecidos de rápida proliferação, incluindo o trato gastrointestinal, a medula óssea, o tecido linfóide e os órgãos reprodutores, tendo sido notificada sensibilidade específica entre espécies.

Carcinogenicidade

Com base nos resultados de estudos de dois anos em ratinhos e ratos, a colquicina não demonstrou qualquer evidência de potencial carcinogénico com doses orais até 3 mg/kg/dia em ratinhos e 2 mg/kg/dia em ratos, correspondentes a exposições aproximadamente 29 e 38 vezes superiores à dose humana recomendada de 0,5 mg em mg/m².

Genotoxicidade

A colquicina foi negativa para mutagenicidade no ensaio de mutação reversa bacteriana. Num ensaio de aberrações cromossómicas em leucócitos humanos em cultura, o tratamento com colquicina resultou na formação de micronúcleos. Uma vez que estudos publicados demonstraram que a colquicina induz

aneuploidia através do processo de não disjunção mitótica, sem alterações estruturais do ADN, a colquicina não é considerada clastogénica, embora ocorra formação de micronúcleos.

Toxicidade para a função reprodutora e o desenvolvimento

Houve estudos não clínicos publicados que demonstraram que a perturbação da formação dos microtúbulos induzida pela colquicina afeta a meiose e a mitose. Os estudos de fertilidade notificaram também morfologia espermática anormal e contagem reduzida de espermatozoides nos machos, bem como interferência na penetração do espermatozoide, na segunda divisão meiótica e na segmentação normal nas fêmeas expostas à colquicina. Além disso, os estudos publicados em animais indicam que a colquicina causa toxicidade embriofetal e alterações do desenvolvimento pós-natal em exposições dentro ou acima do intervalo terapêutico clínico.

A colquicina interfere com a formação dos microtúbulos e a função do fuso mitótico, resultando na inibição da divisão celular. Em estudos em animais, a colquicina foi embriotóxica e teratogénica, tendo induzido aneuploidia, anomalias cromossómicas e compromisso do desenvolvimento embrionário. Foram observados efeitos adversos na fertilidade em animais machos e fêmeas, incluindo compromisso da espermatogénese, da maturação dos ovócitos e da implantação. Estes efeitos foram dependentes da dose e estiveram relacionados com o momento da exposição. Em seres humanos, foram notificados casos de oligospermia e azoospermia reversíveis durante a terapêutica com colquicina. Não foi estabelecida de forma definitiva uma causalidade.

Embora estes resultados suscitem uma preocupação teórica relativamente à toxicidade reprodutiva em seres humanos, a vasta experiência clínica com colquicina em doses terapêuticas não demonstrou um sinal consistente de risco aumentado de malformações congénitas ou infertilidade permanente. No entanto, devido ao mecanismo de ação e aos resultados não clínicos, recomendam-se medidas contracetivas de precaução (*ver secção 4.6*).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada
Gelatina
Fécula de batata
Talco
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem blister de alumínio/PVC (30 comprimidos).

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AGEPHA Pharma s.r.o.
Diaľ ničná cesta 5
903 01 Senec
Eslováquia
Telefone: +421 226 226 032
Endereço eletrónico: office@agephapharma.com

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2048/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio web da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO USO SEGURO E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

AGEPHA Pharma s.r.o.

Diaľničná cesta 5

903 01 Senec

Eslováquia

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Cartonagem exterior****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Colquicina AGEPHA Pharma 0,5 mg, comprimidos
colquicina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 0,5 mg de colquicina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose mono-hidratada, gelatina, fécula de batata, talco, estearato de magnésio

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos
30 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2048/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Colquicina AGEPHA Pharma

17. IDENTIFICADOR ÚNICO — CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
NS:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER
--

Embalagem blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Colquicina AGEPHA Pharma 0,5 mg, comprimidos
colquicina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AGEPHA Pharma s.r.o.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Colquicina AGEPHA Pharma 0,5 mg, comprimidos

colquicina

Advertência importante!

O aparecimento de diarreia (fezes líquidas mais de 3 vezes por dia) durante o tratamento, acompanhada ou não de náuseas e vômitos, pode constituir os primeiros sinais de uma sobredosagem, que pode ser grave. Se notar estes sinais, contacte imediatamente o seu médico, que poderá reduzir a dose ou suspender o tratamento com colquicina.

Não exceda a dose recomendada. A sobredosagem pode causar envenenamento grave, doloroso e irreversível.

Consulte as secções 2, 3 e 4 do presente folheto informativo.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Colquicina AGEPHA Pharma e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Colquicina AGEPHA Pharma
3. Como tomar Colquicina AGEPHA Pharma
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Colquicina AGEPHA Pharma
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Colquicina AGEPHA Pharma e para que é utilizado

Colquicina AGEPHA Pharma contém colquicina, que é utilizada em adultos com doença cardíaca (estável há pelo menos 6 meses) causada pelo estreitamento ou bloqueio dos vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco (doença coronária estável), para reduzir o risco de:

- ataque cardíaco,
- acidente vascular cerebral causado por bloqueio do fornecimento de sangue a uma parte do cérebro (acidente vascular cerebral isquémico),
- necessidade de procedimentos para restabelecer o fluxo sanguíneo para o coração quando a diminuição do fornecimento de oxigénio ao músculo cardíaco provoca sintomas (revascularização coronária motivada por isquemia),
- e morte causada por doenças do coração ou dos vasos sanguíneos.

É utilizado em associação com terapêuticas padrão.

O modo de ação da substância ativa de Colquicina AGEPHA Pharma, a colquicina, não é totalmente compreendido. No entanto, pensa-se que reduz a inflamação ao limitar o movimento de determinados glóbulos brancos para as áreas inflamadas e ao interferir com a libertação de substâncias inflamatórias no interior destas células. Pensa-se que este mecanismo ajuda a prevenir danos no coração e nos vasos sanguíneos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Colquicina AGEPHA Pharma

Não tome Colquicina AGEPHA Pharma

- Se for alérgico à colquicina ou a qualquer dos outros componentes deste medicamento (enumerados na secção 6).

- Se tem problemas graves nos rins ou no fígado.
- Se tiver problemas de sangue.
- Se está a tomar determinados medicamentos denominados inibidores fortes da CYP3A4 ou inibidores da glicoproteína-P (P-gp):
 - atazanavir, darunavir/ritonavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir/ritonavir (*utilizados no tratamento da infeção por VIH*)
 - itraconazol, cetoconazol (*utilizados no tratamento de infeções fúngicas*)
 - claritromicina, telitromicina (*utilizados no tratamento de infeções bacterianas*)
 - nefazodona (*utilizada no tratamento da depressão*)
 - ciclosporina (*utilizada para prevenir a rejeição de órgãos/tratar doenças do sistema imunitário*)
 - Ranolazina (*utilizada no tratamento da dor no peito/angina*)

Fale com o seu profissional de saúde se tiver dúvidas. A toma destes medicamentos com Colquicina AGEPHA Pharma pode fazer com que os níveis de colquicina no seu organismo aumentem excessivamente, o que pode causar efeitos indesejáveis potencialmente fatais ou morte.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Colquicina AGEPHA Pharma se alguma das seguintes situações se aplicar a si:

- tem problemas no fígado ou nos rins;
- tem problemas do estômago e intestinos (gastrointestinais);
- tem uma doença grave do sangue.

Colquicina AGEPHA Pharma pode diminuir a atividade da medula óssea (mielossupressão), conduzindo a níveis baixos de células sanguíneas, incluindo glóbulos brancos (leucopenia), um tipo de glóbulos brancos denominado granulócitos (granulocitopenia), plaquetas, componentes que ajudam o sangue a coagular (trombocitopenia), todos os tipos de células sanguíneas (pancitopenia), e uma condição em que a medula óssea é incapaz de produzir células sanguíneas (anemia aplástica). Estas situações podem ser potencialmente fatais ou fatais.

Pare de tomar Colquicina AGEPHA Pharma e contacte imediatamente o seu médico se desenvolver quaisquer problemas que afetem o estômago ou os intestinos, uma vez que estes constituem frequentemente os primeiros sinais de efeitos indesejáveis causados por Colquicina AGEPHA Pharma. Estes incluem:

- náuseas (enjoo);
- vômitos;
- dor de estômago; e
- diarreia (ver também a secção 4 «Efeitos indesejáveis possíveis»).
- Se lhe tiver sido diagnosticada insuficiência cardíaca grave (classe III ou IV da New York Heart Association) ou se lhe tiverem dito que a função de bombeamento do seu coração está gravemente reduzida, o seu médico poderá decidir que Colquicina AGEPHA Pharma não é adequado para si.

Colquicina AGEPHA Pharma pode causar efeitos indesejáveis que afetam os nervos e os músculos (neuromusculares), bem como destruição dos músculos, que frequentemente conduz a lesão renal (rabdomiólise). Os doentes devem contactar o médico se desenvolverem sintomas relevantes, tais como dor muscular, sensibilidade muscular ou urina de cor escura.

Crianças e adolescentes

Colquicina AGEPHA Pharma não deve ser utilizado em crianças ou adolescentes.

Outros medicamentos e Colquicina AGEPHA Pharma

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Os seguintes medicamentos podem aumentar o risco de efeitos indesejáveis com Colquicina AGEPHA Pharma ao aumentarem a quantidade de Colquicina AGEPHA Pharma no sangue:

- amprenavir, fosamprenavir (pró-fármaco do amprenavir), *(utilizados no tratamento da infeção por VIH)*
- aprepitante *(utilizado no tratamento de náuseas e vômitos)*
- diltiazem, verapamil *(utilizados no tratamento da tensão arterial elevada)*
- eritromicina *(utilizada no tratamento de infeções bacterianas)*
- fluconazol *(utilizado no tratamento de infeções fúngicas)*
- atorvastatina, rosuvastatina, sinvastatina *(utilizadas no tratamento do colesterol elevado)*
- fibratos, gemfibrozil *(utilizados no tratamento de triglicéridos/colesterol elevados)*
- digoxina *(utilizada no tratamento de batimentos cardíacos irregulares e arritmias cardíacas)*
- noretindrona/etinilestradiol *(utilizado como medicamento anticoncepcional para prevenir a gravidez)*

Não tome Colquicina AGEPHA Pharma com os seguintes inibidores fortes da CYP3A4 e da P-gp, uma vez que são contraindicados:

- claritromicina, telitromicina *(utilizados no tratamento de infeções bacterianas)*
- itraconazol, cetoconazol *(utilizados no tratamento de infeções fúngicas)*
- atazanavir, darunavir/ritonavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir/ritonavir *(utilizados no tratamento da infeção por VIH)*
- ciclosporina *(utilizada para prevenir a rejeição de órgãos/tratar doenças do sistema imunitário)*
- nefazodona *(utilizada no tratamento da depressão)*
- ranolazina *(utilizada no tratamento da dor no peito/angina)*

Colquicina AGEPHA Pharma com alimentos e bebidas

Evite comer toranja ou beber sumo de toranja enquanto estiver a tomar Colquicina AGEPHA Pharma. Pode aumentar as probabilidades de sofrer efeitos indesejáveis graves.

Mulheres com potencial para engravidar e homens

Este medicamento afeta a forma como as células se dividem e poderá afetar o feto caso ocorra conceção durante este tratamento. Por conseguinte, as mulheres que possam engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz enquanto estiverem a tomar Colquicina AGEPHA Pharma e durante pelo menos 1 mês após a interrupção do tratamento. Os doentes do sexo masculino não devem ter filhos durante o tratamento com colquicina nem durante pelo menos 3 meses após a interrupção da terapêutica com colquicina.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Este medicamento afeta a divisão celular e sabe-se que atravessa a placenta em seres humanos. Os dados disponíveis não demonstram qualquer risco para o feto, mas foram notificados casos de anomalias genéticas, incluindo síndrome de Down, em associação com a colquicina, embora este risco não tenha sido confirmado em estudos. Por conseguinte, Colquicina AGEPHA Pharma não deve ser utilizado durante a gravidez, salvo se a condição clínica da mulher exigir tratamento com colquicina.

Amamentação

A substância ativa de Colquicina AGEPHA Pharma, a colquicina, passa para o leite materno. Se estiver a amamentar, aconselhe-se com o seu médico antes de tomar Colquicina AGEPHA Pharma. O seu médico decidirá se deve interromper a amamentação.

Fertilidade

Se estiver a planear ter filhos, discuta este assunto com o seu médico antes de iniciar Colquicina AGEPHA Pharma.

Condução de veículos e utilização de máquinas

A colquicina não tem influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Colquicina AGEPHA Pharma contém lactose

Colquicina AGEPHA Pharma contém lactose. Se foi informado pelo seu médico de que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar Colquicina AGEPHA Pharma.

3. Como tomar Colquicina AGEPHA Pharma

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de 0,5 mg uma vez por dia. Colquicina AGEPHA Pharma pode ser tomado com ou sem alimentos.

Não altere a sua dose ou pare de tomar Colquicina AGEPHA Pharma sem falar primeiro com o seu profissional de saúde.

Colquicina AGEPHA Pharma está disponível na forma de comprimidos que se tomam por via oral.

Se tomar mais Colquicina AGEPHA Pharma do que deveria

Se tomar mais Colquicina AGEPHA Pharma do que deveria, contacte imediatamente o seu médico ou o serviço de urgência hospitalar mais próximo. Leve consigo este folheto informativo e quaisquer comprimidos restantes, para que possa mostrar ao médico o que tomou.

Em doses demasiado elevadas, Colquicina AGEPHA Pharma pode causar efeitos indesejáveis graves, potencialmente fatais. Os sintomas iniciais de sobredosagem (que surgem, em média, após 3 horas, mas podem demorar mais tempo a aparecer) podem incluir náuseas, vômitos, dor de estômago, diarreia com sangue e tensão arterial baixa.

Caso se tenha esquecido de tomar Colquicina AGEPHA Pharma

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose e estiver quase na hora da próxima dose, não tome a dose esquecida e continue o esquema posológico prescrito.

Tome a dose esquecida assim que se lembrar, apenas se ainda faltar tempo suficiente até à próxima dose.

Fale sempre com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Se parar de tomar Colquicina AGEPHA Pharma

Se parar subitamente de tomar este medicamento, os sintomas que apresentava antes de iniciar o tratamento podem reaparecer. Fale sempre com o seu médico se estiver a considerar parar de tomar colquicina.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de tomar Colquicina AGEPHA Pharma e contacte imediatamente um médico ou o serviço de urgência hospitalar mais próximo se desenvolver os seguintes efeitos indesejáveis.

Sinais de sobredosagem ou toxicidade grave

Diarreia grave ou persistente, náuseas, vômitos ou dor abdominal podem ser sinais precoces de uma sobredosagem de colquicina, que pode ser grave ou potencialmente fatal.

Problemas musculares

Dor muscular, sensibilidade ou fraqueza, especialmente se também se sentir mal, tiver febre ou notar urina escura ou castanho-avermelhada. Estes podem ser sinais de rabdomiólise (uma destruição grave dos músculos que pode causar lesão renal).

Dor muscular, sensibilidade muscular ou fraqueza muscular – Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

Rabdomiólise – Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Doenças do sangue

Sintomas como nódos negros ou hemorragias fora do habitual, infecções frequentes acompanhadas de febre, dor de garganta ou feridas na boca, cansaço fora do habitual, pele pálida ou falta de ar. Estes podem ser sinais de problemas graves do sangue, tais como níveis baixos de células sanguíneas (incluindo leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia ou outras doenças da medula óssea).

Desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Outros efeitos indesejáveis

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- diarreia
- sensação de enjoo (náuseas)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- sensação de enjoo (vômitos)
- dor ou desconforto abdominal

Pouco frequentes (podem afetar 1 em cada 100 pessoas):

- infecção pulmonar (pneumonia)
- aumento das enzimas hepáticas (transaminases)
- hemorragia no interior do crânio (hemorragia intracraniana)

Raros (podem afetar até 1 em cada 1 000 pessoas):

- dores musculares (mialgia)

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- doença muscular (miopatia)
- lesão muscular grave (rabdomiólise)
- níveis baixos de células sanguíneas (incluindo neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia)
- depressão da medula óssea (redução da produção de células sanguíneas)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Colquicina AGEPHA Pharma

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a

proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Colquicina AGEPHA Pharma

- A substância ativa é a colquicina. Cada comprimido contém 0,5 mg de colquicina.
- Os outros componentes são gelatina, lactose mono-hidratada, estearato de magnésio, amido de batata e talco.

Qual o aspeto de Colquicina AGEPHA Pharma e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de Colquicina AGEPHA Pharma são comprimidos redondos, biconvexos, de cor branca a ligeiramente amarelada, gravados com «L1» numa das faces e lisos na outra face (aproximadamente 6,0 mm de diâmetro e aproximadamente 3,1 mm de espessura), acondicionados em embalagem blister de Alu/PVC (30 comprimidos).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio web da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.