

Anexa I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Colchicină AGEPHA Pharma 0,5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține colchicină 0,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 88,87 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat,

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la alb-gălbuie, marcate cu „L1” pe o față și netede pe cealaltă față, cu diametrul de aproximativ 6,0 mm și grosimea de aproximativ 3,1 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Colchicină AGEPHA Pharma este indicat pentru prevenirea secundară a evenimentelor aterotrombotice la pacienți adulți diagnosticați cu boală coronariană stabilă de cel puțin 6 luni.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza recomandată este de 0,5 mg de colchicină o dată pe zi. Doza zilnică maximă este de 0,5 mg.

Nu trebuie depășită doza maximă recomandată. Manifestările clinice inițiale ale supradozajului includ tulburări gastrointestinale, precum diaree, greață și vărsături (vezi pct. 4.4).

Dacă s-a omis o doză de colchicină, doza omisă trebuie administrată imediat ce pacientul își amintește, iar apoi se continuă schema normală de administrare. Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

Durata tratamentului

Colchicina poate fi utilizată în condiții de siguranță timp de 28 de luni.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei. Studiile clinice au inclus pacienți vârstnici (≥ 65 de ani), însă pacienții foarte vârstnici (≥ 75 de ani) au fost subreprezențați. Dovezile disponibile nu indică o diferență relevantă clinic în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea în funcție de vârstă. Deoarece insuficiența renală, comorbiditățile și administrarea concomitentă cu alte medicamente sunt mai frecvente la pacienții vârstnici, colchicina trebuie utilizată cu precauție la această populație.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (RFG $60-89$ ml/min) sau la cei cu funcție renală normală (RFG ≥ 90 ml/min).

Pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (RFG ≥ 50 ml/min) trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția reacțiilor adverse asociate colchicinei. Colchicina este însă contraindicată la pacienții cu insuficiență renală (RFG < 50 ml/min) (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția reacțiilor adverse asociate colchicinei. Colchicina este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child Pugh).

Copii și adolescenți

Colchicina nu este relevantă pentru utilizare la copii și adolescenți în indicația de prevenire secundară a evenimentelor aterotrombotice la pacienți adulți cu boală coronariană stabilă de cel puțin 6 luni.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatul trebuie înghițit cu un pahar de apă.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4 sau cu inhibitori ai glicoproteinei P;
- pacienți cu discrazii sanguine preexistente;
- pacienți cu insuficiență renală (RFG < 50 ml/min);
- pacienți cu insuficiență hepatică severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționare importantă

Colchicina are indice terapeutic îngust și este foarte toxică în caz de supradozaj. Nu trebuie depășită doza maximă recomandată. Manifestările clinice inițiale ale supradozajului includ tulburări gastrointestinale, precum diaree, greață și vărsături. În funcție de doză, supradozajul poate cauza insuficiență multiplă de organe, cu afectare respiratorie, cardiovasculară, hematologică și neurologică. Pacienții trebuie informați despre semnele și simptomele supradozajului, care pot apărea și în caz de nerespectare a interacțiunilor medicamentoase. În acest caz trebuie luată în considerare reducerea dozei sau oprirea tratamentului. Vezi punctele 4.4, 4.5, 4.8 și 4.9 din acest RCP. Medicamentul nu trebuie lăsat la îndemâna altor persoane, înainte și după utilizare.

Cardiovasculare

Utilizarea colchicinei la pacienții cu insuficiență cardiacă NYHA clasa III–IV și fracție de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) < 35 % nu este susținută de date clinice privind eficacitatea și siguranța. Prin urmare, se recomandă prudență când se ia în considerare tratamentul cu colchicină la această categorie de populație. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să evalueze cu atenție beneficiile și riscurile potențiale, în mod individual. Pentru informații despre alte populații excluse din studiul LoDoCo2, vezi pct. 5.1.

Discrazii sanguine

Colchicina poate cauza mielosupresie, leucopenie, granulocitopenie, trombocitopenie, pancitopenie și anemie aplastică, care pot pune viața în pericol sau pot fi letale (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Simptomele gastrointestinale sunt adesea primele semne de toxicitate indusă de colchicină, iar apariția unor simptome noi trebuie să determine evaluarea toxicității. Utilizarea concomitentă de medicamente care inhibă metabolizarea colchicinei sau prezența insuficienței hepatice sau renale mărește riscul de discrazie sanguină.

Colchicina este contraindicată la pacienții cu discrazii sanguine preexistente, insuficiență renală (RFG <50 ml/min), insuficiență hepatică severă sau în cazul utilizării concomitente cu inhibitori puternici ai CYP3A4 și/sau ai glicoproteinei P (vezi pct. 4.3). Utilizarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A4 trebuie evitată la pacienții cu factori de risc pentru creșterea expunerii sistemice la colchicină (vezi pct. 4.5). Pacienții cu orice grad de insuficiență renală sau hepatică trebuie monitorizați pentru apariția toxicității la colchicină.

Toxicitate neuromusculară

Colchicina poate cauza toxicitate neuromusculară și rabdomioliză. Riscul de toxicitate neuromusculară crește în cazul utilizării concomitente cu medicamente care inhibă metabolizarea colchicinei sau în prezența insuficienței hepatice ori renale.

Dacă apar semne de toxicitate neuromusculară, tratamentul cu colchicină trebuie oprit, iar alte cauze trebuie evaluate și tratate corespunzător. Utilizarea concomitentă a colchicinei cu inhibitori ai HMG-CoA-reductazei, de exemplu atorvastatină, rosuvastatină, simvastatină și alte medicamente hipolipemiente, gemfibrozil, fibrati și digoxină poate mări riscul de miopatie (vezi pct. 4.5).

Pacienții cu orice grad de insuficiență renală trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția reacțiilor adverse asociate colchicinei. Se știe că colchicina se excretă predominant pe cale renală, iar insuficiența renală moderată până la severă a fost asociată cu toxicitate indusă de colchicină. Clearance-ul renal al colchicinei și al metaboliților săi poate fi redus la pacienții cu insuficiență renală.

Pacienții cu orice grad de insuficiență hepatică trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția reacțiilor adverse asociate colchicinei. Colchicina este metabolizată predominant hepatic, iar insuficiența hepatică severă a fost asociată cu toxicitate indusă de colchicină. Clearance-ul hepatic poate fi semnificativ redus, iar timpul de înjumătățire plasmatică poate fi prelungit la pacienții cu insuficiență hepatică cronică.

Femei aflate la vârsta fertilă / Contracepția la bărbați și femei

Având în vedere mecanismul de acțiune al colchicinei (vezi pct. 5.3), femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească o metodă contraceptivă foarte eficace pe durata tratamentului cu colchicină și timp de până la o lună după terminarea acestuia. Pacienții de sex masculin vor fi sfătuiți să nu procreeze în timpul tratamentului cu colchicină și timp de până la 3 luni după ultima doză.

Femeile care folosesc contraceptive orale trebuie monitorizate cu precauție în timpul tratamentului cu colchicină pentru apariția de reacții adverse.

Pe baza rezultatelor studiilor non-clinice privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și având în vedere mecanismul de acțiune al colchicinei, se recomandă folosirea de măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului (vezi pct. 4.6).

Excipient (lactoză)

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni grave cu alte medicamente

Administrarea concomitentă a colchicinei cu inhibitori puternici ai glicoproteinei P (P-gp) și/sau cu inhibitori puternici ai CYP3A4 mărește expunerea la colchicină, ceea ce poate duce la toxicitate indusă de colchicină, inclusiv cazuri letale. Această utilizare concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3 și pct. 4.5 din tabelul 1).

Deși colchicina nu a fost evaluată sistematic în studii privind interacțiunile medicamentoase, sunt disponibile date și informații publicate referitoare la potențialul de interacțiune medicamentoasă al colchicinei. Colchicina este un substrat pentru transportorul de eflux, glicoproteina-P (P-gp). Dintre izoenzimele sistemului citocromului P450 evaluate, CYP3A4 este implicată predominant în metabolizarea colchicinei. Dacă colchicina este administrată concomitent cu medicamente care inhibă P-gp, din care majoritatea inhibă și CYP3A4, pot apărea concentrații plasmatice crescute de colchicină.

Medicii trebuie să se asigure că pacienții sunt candidați adecvați pentru tratamentul cu colchicină și să monitorizeze atent semnele și simptomele toxicității asociate cu creșterea expunerii la colchicină ca urmare a interacțiunilor medicamentoase. Semnele și simptomele toxicității induse de colchicină trebuie evaluate prompt și, dacă se suspectează toxicitate, trebuie luată în considerare întreruperea sau oprirea tratamentului cu colchicină.

Medicamentele enumerate în tabelul 1 de mai jos se bazează pe raportări de caz și studii privind interacțiunile medicamentoase sau pe interacțiuni potențiale anticipate pe baza magnitudinii și severității estimate a interacțiunii (respectiv cele identificate ca fiind contraindicate).

Tabelul 1 Interacțiuni medicamentoase cunoscute sau potențiale

Clasă de medicamente sau alimente administrate concomitent	Efecte observate și anticipate	Observație clinică
Inhibitori puternici ai CYP3A4: atazanavir, claritromicină, darunavir/ritonavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicină, tipranavir/ritonavir	S-au observat creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatice de colchicină. A fost raportată toxicitate letală indusă de colchicină, în cazul utilizării concomitente cu claritromicină, un inhibitor puternic al CYP3A4. În mod similar, se anticipează creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatice de colchicină în cazul utilizării concomitente cu alți inhibitori puternici ai CYP3A4.	Este contraindicată utilizarea concomitentă a colchicinei cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.3).
Inhibitori moderați ai CYP3A4: amprenavir, apreptant, diltiazem, eritromicină, fluconazol, fosamprenavir (precursor de amprenavir), suc de grepfrut, verapamil	S-au observat creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatice de colchicină. S-a raportat toxicitate neuromusculară în cazul utilizării concomitente cu diltiazem și verapamil.	Beneficiile și riscurile potențiale trebuie evaluate individual, iar pacienții trebuie monitorizați atent pentru apariția de semne și simptome de toxicitate. Utilizarea concomitentă a colchicinei cu inhibitori moderați ai CYP3A4 trebuie evitată la pacienții vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică moderată.
Inhibitori puternici ai P-gp: ciclosporină, ranolazină	S-au observat creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatice de colchicină. S-a raportat toxicitate letală în cazul utilizării concomitente a colchicinei cu ciclosporină, un inhibitor al P-gp. În mod similar, se anticipează creșteri semnificative ale expunerii la colchicină în cazul	Este contraindicată utilizarea concomitentă a colchicinei cu inhibitori puternici ai P-gp (vezi pct. 4.3).

	utilizării concomitente cu alți inhibitori puternici ai P-gp.	
Inhibitori de HMG-CoA reductază: atorvastatină, rosuvastatină, simvastatină	Interacțiune farmacocinetică și/sau farmacodinamică: administrarea concomitentă a medicamentelor la pacienți aflați sub tratament stabil cu unul dintre ele a fost asociată cu miopatie și rabdomioliză (inclusiv cazuri letale).	Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția de semne și simptome musculare (durere, sensibilitate sau slăbiciune musculară), în special la inițierea tratamentului.
Alte medicamente hipolipemiente: fibrati, gemfibrozil		Monitorizarea creatinkinazei (CK/CPK) nu previne neapărat apariția unei miopatii severe.
Glicozide digitale: digoxină	Substrat al P-gp; s-a raportat rabdomioliză.	

Medicamentul împreună cu alimente și băuturi

Pacienții trebuie sfătuiți să evite consumul de grepfrut sau suc de grepfrut în timpul tratamentului cu colchicină, deoarece expunerea la colchicină poate fi crescută.

Contraceptive orale

Colchicina poate interacționa cu contraceptive orale (de exemplu, noretindronă/etinilestradiol) și poate provoca reacții adverse precum diaree, greață, durere în abdomenul superior și transpirații reci. La femeile care folosesc contraceptive orale, colchicina trebuie prescrisă cu precauție, cu monitorizare pentru apariția de reacții adverse în timpul administrării.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă / Contracepția la bărbați și femei

Pe baza mecanismului de acțiune al colchicinei, care interferează cu polimerizarea microtubulilor și diviziunea celulară, colchicina poate afecta gametogeneza (vezi pct. 5.3).

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu colchicină și timp de cel puțin o lună după terminarea lui.

Pacienții de sex masculin nu trebuie să procreeze în timpul tratamentului cu colchicină și timp de cel puțin trei luni după terminarea tratamentului.

Sarcina

Studiile la animale au evidențiat că colchicina este embriotoxică și teratogenă, în concordanță cu mecanismul său de acțiune, inclusiv efecte asupra segregării cromozomiale și diviziunii celulare (vezi pct. 5.3).

Datele disponibile la om, provenite în principal din utilizarea pe termen lung a colchicinei în febra mediteraneeană familială și alte afecțiuni inflamatorii, nu au evidențiat un risc crescut de malformații congenitale majore, avort spontan sau efecte adverse asupra sarcinii atunci când colchicina este utilizată în doze terapeutice. Datele privind utilizarea la femei gravide cu boală cardiovasculară ischemică sunt însă limitate.

Ca măsură de precauție, colchicina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul.

Alăptarea

Colchicina se excretă în laptele uman. Sugarul alăptat poate primi până la aproximativ 10 % din doza maternă ajustată la greutate.

Datele publicate disponibile nu au raportat reacții adverse la sugarii alăptați expuși la colchicină. Având însă în vedere activitatea farmacologică a colchicinei, nu se poate exclude un risc pentru sugarul alăptat.

Trebuie luată decizia fie de a opri alăptarea, fie de a opri/de a se abține de la tratamentul cu colchicină, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile la animale au evidențiat că colchicina poate afecta fertilitatea atât la masculi, cât și la femele, inclusiv cu efecte asupra spermatogenezei și ovogenezei (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Colchicina nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Tulburările gastrointestinale sunt cele mai frecvente reacții adverse asociate cu colchicina. Ele reprezintă adesea primele semne de toxicitate și pot indica necesitatea întreruperii tratamentului. Aceste reacții adverse sunt diaree, greață, vărsături și dureri abdominale sau crampe abdominale.

S-a raportat toxicitate neuromusculară asociată utilizării colchicinei, manifestată prin dureri musculare sau slăbiciune musculară (vezi pct. 4.4). Manifestările toxice grave asociate colchicinei includ mielosupresie, coagulare intravasculară diseminată și afectare renală, hepatică, cardiovasculară și a sistemului nervos central.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse, prezentate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, s-au raportat în cazul utilizării colchicinei în tratament de lungă durată în alte indicații terapeutice.

Frecvența nu este cunoscută, cu excepția cazului în care este specificată într-una din categoriile de mai jos:

Foarte frecvente: ($\geq 1/10$);

Frecvente: ($\geq 1/100$ și $< 1/10$);

Mai puțin frecvente: ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$)

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

Foarte rare: ($< 1/10\,000$)

cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tabelul 2: Lista reacțiilor adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Pneumonie
Tulburări hematologice și limfatice	Cu frecvență necunoscută	Neutropenie
	Cu frecvență necunoscută	Leucopenie
	Cu frecvență necunoscută	Trombocitopenie
	Cu frecvență necunoscută	Pancitopenie/insuficiență medulară
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Hemoragie intracraniană
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Diaree
	Foarte frecvente	Greață
	Frecvente	Vărsături
	Frecvente	Durere abdominală/disconfort abdominal
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Creștere a valorilor serice ale transaminazelor
Tulburări musculoskeletice și ale țesutului conjunctiv	Rare	Mialgie
	Cu frecvență necunoscută	Miopatie
	Cu frecvență necunoscută	Rabdomioliză

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul

sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul acut care depășește 0,5 mg/kg (aproximativ 35 mg pentru un adult cu greutatea de 70 kg) este de obicei letal. S-au raportat cazuri letale în asociere cu doze de doar 7 mg.

Simptomele supradozajului

Intoxicația cu colchicină evoluează în trei faze secvențiale, care se pot suprapune. Prima fază a toxicității acute apare, în general, în primele 24 de ore de la ingestia colchicinei și include simptome gastrointestinale, cum ar fi durere abdominală, greață, vărsături și diaree, precum și pierdere semnificativă de lichide, care poate duce la depleție volemică. Se poate observa prezența leucocitozei periferice. A doua fază apare la 24-72 de ore după ingestie și se caracterizează prin insuficiență multiplă de organe. Decesul survine, de obicei, ca urmare a detresei respiratorii și colapsului cardiovascular. Recuperarea poate fi asociată cu leucocitoză de rebound la aproximativ o săptămână după ingestia inițială.

Tratament

Nu se cunoaște niciun antidot specific. Se poate încerca eliminarea toxinelor prin lavaj gastric, urmată de administrarea de cărbune activat în decurs de 1-2 ore de la ingestie. Colchicina nu se elimină în mod eficace prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antigutoase, preparate care nu influențează metabolismul acidului uric, cod ATC: M04AC01

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al colchicinei în prevenirea evenimentelor cardiovasculare majore nu este pe deplin elucidat. Se consideră că colchicina exercită efecte antiinflamatoare, posibil prin inhibarea migrației granulocitelor către zonele inflamate și prin interacțiunea cu microtubulii, mecanisme care pot contribui la prevenirea evenimentelor cardiovasculare.

Colchicina este un medicament antiinflamator care inhibă polimerizarea microtubulilor și modulează căile inflamatorii implicate în ateroscleroză, inclusiv activarea neutrofilelor și inflamazomul NLRP3. Prin aceste mecanisme, colchicina reduce inflamația vasculară, contribuind la reducerea riscului cardiovascular rezidual, prezent în pofida terapiei standard optime.

Efecte farmacodinamice

Farmacodinamica colchicinei în prevenirea evenimentelor cardiovasculare ischemice nu este complet elucidată; totuși, s-a demonstrat că exercită efecte cardioprotectoare, antiinflamatoare și antiaterosclerotice la modele animale *in vivo*, putând contribui la stabilizarea plăcilor aterosclerotice prin reducerea activității inflamatorii și a încărcăturii plăcilor. S-au observat efecte favorabile asupra plăcilor aterosclerotice în cazul administrării zilnice de 0,5 mg colchicină, independente de reducerea semnificativă a LDL-colesterolului sau de terapia intensivă cu statine la pacienți cu sindrom coronarian post-acut. Efectul farmacodinamic cunoscut al colchicinei asupra metabolismului acidului uric nu este relevant la doza recomandată pentru această indicație.

Eficacitate și siguranță clinică

LoDoCo2 (ACTRN12614000093684) a fost un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți cu boală arterială coronariană cronică stabilă. Au fost înrolați în total 5 522 de pacienți, din care 2 762 au fost randomizați în grupul de tratament cu colchicină și 2 760 în grupul cu administrare de placebo, cu o durată mediană de urmărire de 28,6 luni.

Pacienții au intrat în faza randomizată abia după finalizarea unei perioade de test deschisă de 30 de zile, cu utilizare de colchicină în doză mică, în care pacienții cu intoleranță la colchicină au fost excluși din randomizare. Condiția a fost ca pacienții să tolereze colchicina în perioada de test înainte de randomizare.

Pacienții eligibili au fost adulți cu boală coronariană documentată, demonstrată prin angiografie coronariană invazivă, angio-CT coronarian sau scor de calciu coronarian ≥ 400 de unități Agatston, care erau stabili clinic de cel puțin 6 luni. Au fost excluși pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă, insuficiență cardiacă severă, cardiopatie valvulară severă sau intoleranță cunoscută la colchicină.

În general, caracteristicile inițiale au fost echilibrate între grupele de tratament. Vârsta medie a populației studiate a fost de aproximativ 66 de ani, majoritatea pacienților fiind bărbați. Majoritatea pacienților prezentau factori de risc cardiovascular și utilizau tratament standard de prevenție secundară, inclusiv terapie hipolipemiantă și terapie cu antiagregante plachetare.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost timpul până la primul eveniment al unui scor compozit format din deces cardiovascular, infarct miocardic spontan, accident vascular cerebral ischemic sau revascularizare coronariană cauzată de ischemie.

Tratamentul cu colchicină a redus semnificativ riscul criteriului de evaluare cardiovascular principal compozit, comparativ cu placebo (raport de risc [HR] 0,69; interval de încredere [II] 95 % 0,57-0,83; $p < 0,001$), corespunzător unei reduceri relative a riscului de aproximativ 31 %. Interpretarea rezultatelor de eficacitate este limitată de anumite aspecte metodologice ale studiului.

Interpretarea rezultatelor privind eficacitatea este supusă mai multor limitări. În studiul LoDoCo2, pacienții au intrat în faza randomizată numai după încheierea unei perioade de test deschisă de 30 de zile cu colchicină, în cursul căreia pacienții cu intoleranță raportată timpuriu au fost excluși. Populația studiată a exclus pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă, insuficiență cardiacă severă și alte comorbidități cu risc mare, ceea ce poate limita aplicabilitatea rezultatelor în aceste subgrupe. Evaluarea evenimentelor s-a concentrat pe criterii cardiovasculare predefinite, iar culegerea datelor privind siguranța non-cardiovasculară a fost limitată.

Sunt disponibile dovezi de susținere din studii randomizate suplimentare și din analize metaanalitice privind boala cardiovasculară aterosclerotică. Rezultatele studiilor cardiovasculare sunt însă eterogene, în special în ce privește boala coronariană stabilă și populațiile cu infarct miocardic acut. În studiul CLEAR SYNERGY/OASIS-9, un studiu mare randomizat efectuat la pacienți tratați la scurt timp după infarct miocardic acut, colchicina nu a redus semnificativ criteriul de evaluare principal compozit cardiovascular. Interpretarea acestui studiu diferă de cea a studiilor în boala coronariană stabilă, din cauza diferențelor de populație, momentului inițierii tratamentului după infarctul miocardic acut, terapiei standard acute concomitente, aderenței la tratament și desfășurării studiului în contextul pandemiei de COVID-19.

Ca urmare, beneficiul clinic al colchicinei a fost demonstrat în principal la pacienții cu boală coronariană stabilă.

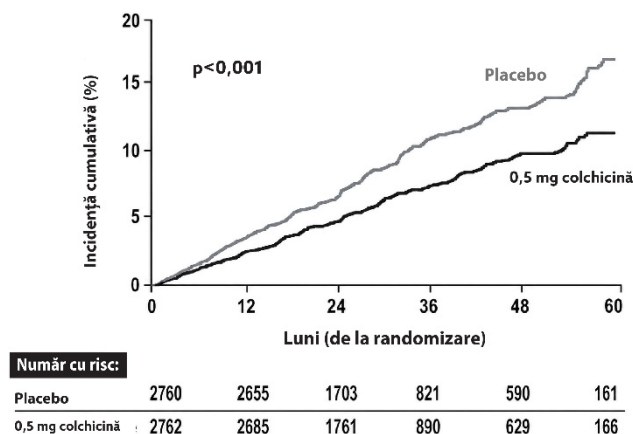


Figura 1: Incidența cumulativă a criteriului de evaluare principal în studiul LoDoCo2

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Au fost efectuate studii farmacocinetice la subiecți sănătoși de sex masculin, cu vârsta între 18 și 45 de ani și indice de masă corporală (IMC) între 18,50 și 30,00 kg/m² (N=55 per studiu), atât în condiții de repaus alimentar, cât și în condiții postprandiale.

Absorbție

Administrarea orală de colchicină este supusă recirculării enterohepatice. La adulții sănătoși, colchicina se absoarbe după administrare orală, atingând o valoare medie a C_{max} de 2,1 ng/ml la aproximativ 1 oră după administrarea unei doze unice, în condiții de repaus alimentar.

Biodisponibilitatea absolută medie a colchicinei este de aproximativ 45 %.

Efectul alimentelor

Administrarea colchicinei cu sau după o masă bogată în grăsimi și calorii a fost evaluată într-un studiu de biodisponibilitate, fără a se evidenția un efect semnificativ al alimentelor. Colchicina se poate administra cu sau fără alimente.

Valoarea medie a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) în condiții postprandiale este de 1,8 ng/ml, atinsă la aproximativ 1,75 ore.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție mediu la voluntari sănătoși este de aproximativ 1 300 l.

Legarea de proteinele plasmatice este de 39 ± 5 %, predominant de albumină, independent de concentrația plasmatică. După reabsorbție, colchicina se distribuie rapid din plasmă în diverse țesuturi. Concentrații mari de colchicină s-au observat în leucocite, rinichi, ficat și splină. Colchicina traversează placenta. De asemenea, se excretă în laptele matern. Colchicina poate traversa bariera hematoencefalică și se poate acumula în creier, țesut cu conținut mare de tubulină.

Metabolizare

Colchicina este metabolizată prin demetilare în doi metaboliți principali, 2-O-demetilcolchicină și 3-O-demetilcolchicină (2- și, respectiv, 3-DMC), precum și într-un metabolit minor, 10-O-demetilcolchicină (numit și colchicină). Studiile *in vitro* efectuate pe microzomi hepatici umani au arătat că CYP3A4 este

implicat în principal în metabolizarea colchicinei la 2- și 3-DMC. Concentrațiile plasmatice ale acestor metaboliți sunt foarte mici (sub 5 % din expunerea compusului părinte).

Eliminare

La voluntari sănătoși (n=12), 40-65 % din doza de 1 mg colchicină administrată oral a fost recuperată nemodificată în urină. Recircularea enterohepatică și excreția biliară sunt considerate a contribui la eliminarea colchicinei. După administrarea orală repetată de 0,5 mg pe zi, timpul mediu de înjumătățire efectiv la voluntari sănătoși este de aproximativ 19 ore. Colchicina este un substrat al glicoproteinei P (P-gp). Colchicina nu se elimină eficient prin hemodializă.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice dedicate la pacienți cu grade diferite de insuficiență renală tratați cu colchicină. Un raport publicat a descris eliminarea colchicinei (1 mg) la adulți tineri, bărbați și femei, cu febră mediteraneeană familială (FMF), cu funcție renală normală sau boală renală în stadiu terminal care necesită dializă. La pacienții cu boală renală în stadiu terminal, clearance-ul colchicinei a fost redus cu 75 % (0,17 vs. 0,73 l/oră/kg), iar timpul de înjumătățire plasmatică a fost prelungit (18,8 ore vs. 4,4 ore) comparativ cu pacienții cu FMF și funcție renală normală. În alt studiu, 8 subiecți sănătoși cu funcție renală normală, 8 subiecți cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă și 8 subiecți cu boală renală în stadiu terminal au utilizat o doză unică de 0,6 mg colchicină înainte și după hemodializă. Rezultatele au arătat că expunerea sistemică la colchicină a fost similară la subiecții cu funcție renală normală, insuficiență renală ușoară și boală renală în stadiu terminal (24,7-31,7 ng x oră/ml), dar a fost crescută de până la două ori la subiecții cu insuficiență renală moderată sau severă (48,9 și, respectiv, 48,0 ng x oră/ml). O proporție foarte mică din doza de colchicină (aproximativ 5,2 %) a fost recuperată prin dializă.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice specifice la pacienți cu grade diferite de insuficiență hepatică. Rapoartele publicate privind farmacocinetica colchicinei administrate intravenos la pacienți cu boală hepatică cronică severă, precum și la pacienți cu ciroză biliară alcoolică sau primară, cu funcție renală normală, sugerează o variabilitate interindividuală mare. La unii pacienți cu ciroză ușoară până la moderată, clearance-ul colchicinei este semnificativ redus, iar timpul de înjumătățire plasmatică este prelungit, comparativ cu subiecții sănătoși. La pacienții cu ciroză biliară primară nu s-au observat manifestări consecvente. Nu sunt disponibile date farmacocinetice la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh).

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date farmacocinetice la copii.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicologie generală

Nu s-au efectuat studii de toxicologie generală specifice pentru colchicină; cu toate acestea, nu s-au identificat probleme specifice de siguranță în afara celor asociate proprietăților ei farmacodinamice cunoscute. Supradozajul cu colchicină poate fi letal. În studiile de toxicitate după administrare repetată, reacțiile adverse dependente de doză s-au observat în principal la nivelul țesuturilor cu rată mare de proliferare, și anume în tractul gastrointestinal, măduva osoasă, țesutul limfoid și organele aparatului reproducător, fiind raportată sensibilitate specifică de specie.

Carcinogenitate

Pe baza rezultatelor studiilor cu durată de doi ani efectuate la șoareci și șobolani, colchicina nu a evidențiat potențial carcinogen la doze administrate oral de până la 3 mg/kg/zi la șoareci și de 2 mg/kg/zi la șobolani,

corespunzând unor expuneri de aproximativ 29, respectiv 38 de ori mai mari decât expunerea la doza recomandată la om de 0,5 mg, raportată la mg/m².

Genotoxicitate

Colchicina a avut rezultate negative în ceea ce privește mutagenitatea în testul de mutație inversă bacteriană. Într-un test de aberații cromozomiale pe limfocite umane, tratamentul cu colchicină a determinat formarea de micronuclei. Având în vedere că studiile publicate au demonstrat că colchicina induce aneuploidie prin nondisjunție mitotică, fără modificări structurale ale ADN-ului, aceasta nu este considerată clastogenă, deși se pot observa micronuclei.

Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Studiile non-clinice publicate au demonstrat că perturbarea formării microtubulilor indusă de colchicină afectează meioza și mitoză. Studiile privind fertilitatea au raportat morfologie anormală a spermatozoizilor și reducerea numărului acestora la masculi, precum și interferențe cu penetrarea spermatozoizilor, a celei de-a doua diviziuni meiotice și a clivajului normal la femelele expuse la colchicină. În plus, studiile la animale arată că colchicina determină toxicitate embriofetală și modificări ale dezvoltării postnatale la expuneri echivalente cu sau peste intervalul terapeutic clinic.

Colchicina interferează cu formarea microtubulilor și cu funcția fusului mitotic, ceea ce determină inhibarea diviziunii celulare. În studiile la animale, colchicina a fost embriotoxică și teratogenă, inducând aneuploidie, anomalii cromozomiale și afectarea dezvoltării embrionare. S-au observat efecte adverse asupra fertilității atât la masculi, cât și la femele, și anume afectarea spermatogenezei, maturizării ovocitelor și implantării. Aceste efecte au fost dependente de doză și corelate cu momentul expunerii. La om, în timpul tratamentului cu colchicină, s-au raportat cazuri de oligospermie și azoospermie reversibile. Nu s-a stabilit o legătură cauzală clară.

Deși aceste date ridică un potențial risc teoretic privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la om, experiența clinică extinsă cu colchicină la doze terapeutice nu a evidențiat un semnal consistent de risc crescut de malformații congenitale sau infertilitate permanentă. Cu toate acestea, din cauza mecanismului de acțiune și a datelor non-clinice, se recomandă măsuri contraceptive adecvate pe durata tratamentului (vezi pct. 4.6).

6. Proprietăți farmaceutice

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Gelatină
Amidon de cartofi
Talc
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din aluminiu/PVC (30 de comprimate).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AGEPHA Pharma s.r.o.

Diaľ'ničná cesta 5

903 01 Senec

Slovenia

Telefon: +421 226 226 032

E-mail: office@agephapharma.com

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2048/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

**FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI
CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA
ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ
CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚĂ ȘI UTILIZARE EFECTIVĂ A
MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI:

AGEPHA Pharma s.r.o.
Dial'ničná cesta 5
903 01 Senec
Slovakia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și actualizările ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

- versiune actualizată a PMR trebuie depusă;
- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pliabilă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Colchicină AGEPHA Pharma 0,5 mg comprimate
colchicină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține colchicină 0,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Lactoză monohidrat, gelatină, amidon din cartofi, talc, stearat de magneziu

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate
30 de comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2048/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Colchicină AGEPHA Pharma

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU OAMENI

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Colchicină AGEPHA Pharma 0,5 mg comprimate
colchicină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AGEPHA Pharma s.r.o.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Colchicină AGEPHA Pharma 0,5 mg comprimate colchicină

Atenționare importantă!

Apariția diareei (scaune lichide de mai mult de 3 ori pe zi) în timpul tratamentului, însoțită sau nu de greață și vărsături, poate reprezenta primul semn al unui supradozaj, care poate fi grav. Dacă observați aceste semne, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, care poate reduce doza sau poate întrerupe tratamentul cu colchicină.

Nu depășiți doza recomandată. Supradozajul poate provoca o intoxicație gravă, dureroasă și ireversibilă.

Vezi punctele 2, 3 și 4 din acest prospect.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Colchicină AGEPHA Pharma și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Colchicină AGEPHA Pharma
3. Cum să luați Colchicină AGEPHA Pharma
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Colchicină AGEPHA Pharma
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Colchicină AGEPHA Pharma și pentru ce se utilizează

Colchicină AGEPHA Pharma conține colchicină, care este utilizată la adulți cu boală de inimă (stabilă de cel puțin 6 luni) cauzată de îngustarea sau blocarea vaselor de sânge care alimentează mușchiul inimii (boală coronariană), pentru a reduce riscul de:

- infarct miocardic (atac de cord);
- accident vascular cerebral cauzat de blocarea alimentării cu sânge a unei părți a creierului (accident vascular cerebral ischemic);
- necesitate a unor proceduri pentru restabilirea fluxului sanguin la nivelul inimii, atunci când reducerea aportului de oxigen către mușchiul inimii determină apariția simptomelor (revascularizare coronariană determinată de ischemie)
- și deces cauzat de boli ale inimii sau vaselor de sânge.

Se utilizează împreună cu terapiile standard.

Modul în care acționează substanța activă din Colchicină AGEPHA Pharma, colchicina, nu este pe deplin înțeles. Cu toate acestea, se consideră că reduce inflamația, prin limitarea deplasării anumitor globule albe către zonele inflamate și prin inhibarea eliberării unor substanțe inflamatorii în interiorul acestor celule. Se consideră că acest lucru previne afectarea inimii și a vaselor sanguine.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Colchicină AGEPHA Pharma

Nu luați Colchicină AGEPHA Pharma

- dacă sunteți alergic la colchicină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă aveți afecțiuni severe ale rinichilor sau ficatului;
- dacă aveți afecțiuni ale sângelui;
- dacă luați anumite medicamente numite inhibitori puternici ai CYP3A4 sau inhibitori ai glicoproteinei P (P-gp), cum sunt:
 - atazanavir, darunavir/ritonavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir/ritonavir (*utilizate pentru tratamentul infecției cu HIV*);
 - itraconazol, ketoconazol (*utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice*);
 - claritromicină, telitromicină (*utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene*);
 - nefazodonă (*utilizată pentru tratamentul depresiei*);
 - ciclosporină (*utilizată pentru prevenirea respingerii organelor sau tratamentul unor afecțiuni ale sistemului imunitar*);
 - ranolazină (*utilizată pentru tratamentul durerii toracice/anginei*).

Întrebați medicul dacă nu sunteți sigur. Administrarea acestor medicamente împreună cu Colchicină AGEPHA Pharma poate determina creșterea excesivă a concentrației de colchicină în organism, ceea ce poate provoca reacții adverse care vă pot pune viața în pericol sau pot duce la deces.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Colchicină AGEPHA Pharma, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă vă aflați în una sau mai multe dintre următoarele situații:

- aveți probleme cu ficatul sau rinichii;
- aveți afecțiuni ale stomacului sau intestinelor (afecțiuni gastrointestinale);
- aveți o afecțiune severă a sângelui.

Colchicină AGEPHA Pharma poate reduce activitatea măduvei osoase (mielosupresie), ceea ce poate determina scăderea numărului de celule din sânge, inclusiv a globulelor albe (leucopenie), a unui anumit tip de globule albe numite granulocite (granulocitopenie), a trombocitelor, care ajută sângele să se coaguleze (trombocitopenie), a tuturor tipurilor de celule din sânge (pancitopenie) și poate provoca o afecțiune în care măduva osoasă nu mai produce suficiente celule din sânge (anemie aplastică). Aceste reacții adverse pot pune viața în pericol sau pot fi letale.

Opriți tratamentul cu Colchicină AGEPHA Pharma și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome care afectează stomacul sau intestinele, deoarece acestea sunt adesea primele semne ale toxicității determinate de Colchicină AGEPHA Pharma. Printre ele se numără:

- greață;
- vărsături;
- dureri de stomac și
- diaree (vezi și pct. 4 „Reacții adverse posibile”);
- ați fost diagnosticat cu insuficiență cardiacă severă (clasa III sau IV conform clasificării New York Heart Association) sau vi s-a spus că funcția de pompă a inimii este grav redusă – medicul dumneavoastră poate decide dacă Colchicină AGEPHA Pharma nu este potrivit pentru dumneavoastră.

Colchicină AGEPHA Pharma poate provoca reacții adverse care afectează nervii și mușchii (neuromusculare), iar distrugerea mușchilor poate duce la afectarea rinichilor (rabdomioliză). Pacienții trebuie să se adreseze medicului dacă dezvoltă simptome relevante, cum ar fi dureri musculare, sensibilitate musculară, urină de culoare închisă.

Copii și adolescenți

Colchicină AGEPHA Pharma nu trebuie utilizat la copii și adolescenți.

Colchicină AGEPHA Pharma împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alt medicament.

Următoarele medicamente pot mări riscul de reacții adverse asociate cu Colchicină AGEPHA Pharma prin creșterea cantității de Colchicină AGEPHA Pharma în sânge:

- amprenavir, fosamprenavir (precursor de amprenavir) *(utilizate pentru tratarea infecției cu HIV)*;
- aprepitant *(utilizat pentru a trata greața și vărsăturile)*;
- diltiazem, verapamil *(utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari)*;
- eritromicină *(utilizată pentru tratamentul infecțiilor bacteriene)*;
- fluconazol *(utilizat pentru tratamentul infecțiilor fungice)*;
- atorvastatină, rosuvastatină, simvastatină *(utilizate pentru tratamentul valorilor mari de colesterol)*,
- fibrati, gemfibrozil *(utilizate pentru tratamentul valorilor mari de trigliceride/colesterol)*.
- digoxină *(utilizată pentru tratamentul bătailor neregulate ale inimii și al ritmului cardiac anormal)*
- Noretindronă/etinilestradiol *(utilizat ca medicament contraceptiv pentru a împiedica sarcina)*

Nu luați Colchicină AGEPHA Pharma împreună cu următorii inhibitori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P, deoarece sunt contraindicați:

- claritromicină, telitromicină *(utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene)*;
- itraconazol, ketoconazol *(utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice)*;
- atazanavir, darunavir/ritonavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir/ritonavir *(utilizate pentru tratamentul infecției cu HIV)*;
- ciclosporină *(utilizată pentru prevenirea respingerii organelor sau tratamentul unor afecțiuni ale sistemului imunitar)*;
- nefazodonă *(utilizată pentru tratamentul depresiei)*;
- ranolazină *(utilizată pentru tratamentul durerii toracice/anginei)*.

Colchicină AGEPHA Pharma împreună cu alimente și băuturi

Evitați să mâncați grepfrut sau să beți suc de grepfrut în timpul tratamentului cu Colchicină AGEPHA Pharma, deoarece poate mări riscul de apariție a unor reacții adverse grave.

Femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații

Acest medicament afectează modul în care celulele se divid și ar putea avea un efect asupra fătului în cazul concepției în timpul acestui tratament. Prin urmare, femeile care pot rămâne gravide trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Colchicină AGEPHA Pharma și timp de cel puțin 1 lună după oprirea tratamentului. Pacienții de sex masculin nu trebuie să conceapă un copil în timpul tratamentului cu colchicină și timp de cel puțin 3 luni după terminarea lui.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Acest medicament afectează diviziunea celulară și traversează placenta la om. Datele disponibile nu indică niciun risc pentru făt, dar s-au raportat cazuri de anomalii genetice, inclusiv sindrom Down, în asociere cu colchicină, deși acest risc nu a fost confirmat în studii. Prin urmare, Colchicină AGEPHA Pharma nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu colchicină.

Alăptarea

Substanța activă din Colchicină AGEPHA Pharma, colchicina, trece în laptele matern. Dacă alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua Colchicină AGEPHA Pharma. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să opriți alăptarea.

Fertilitatea

Dacă intenționați să aveți copii, discutați acest lucru cu medicul dumneavoastră înainte de a începe tratamentul cu Colchicină AGEPHA Pharma.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Colchicina nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Colchicină AGEPHA Pharma conține lactoză

Colchicină AGEPHA Pharma conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua Colchicină AGEPHA Pharma.

3. Cum să luați Colchicină AGEPHA Pharma

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur(ă).

Doza recomandată este de 0,5 mg o dată pe zi. Colchicină AGEPHA Pharma se poate administra cu sau fără alimente.

Nu schimbați doza și nu încetați să luați Colchicină AGEPHA Pharma fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Colchicină AGEPHA Pharma este disponibil sub formă de comprimate cu administrare orală.

Dacă luați mai mult Colchicină AGEPHA Pharma decât trebuie

Dacă luați mai mult Colchicină AGEPHA Pharma decât trebuie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau serviciului de urgență al celui mai apropiat spital. Luați cu dumneavoastră acest prospect și toate comprimatele rămase, pentru a putea arăta medicului ce ați luat.

La o doză prea mare, Colchicina AGEPHA Pharma poate provoca reacții adverse grave, care pot pune viața în pericol. Semnele timpurii ale supradozajului (care apar, în medie, după aproximativ 3 ore, dar pot apărea și mai târziu) pot include greață, vărsături, dureri abdominale, diaree cu sânge și tensiune arterială mică.

Dacă uitați să luați Colchicină AGEPHA Pharma

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă uitați să luați o doză și se apropie momentul să luați următoarea doză, nu luați doza omisă și continuați schema de tratament prescrisă.

Luați doza omisă doar dacă vă amintiți la timp, astfel încât să existe suficient interval până la următoarea doză.

Discutați întotdeauna cu medicul sau farmacistul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur(ă).

Dacă încetați să luați Colchicină AGEPHA Pharma

Când opriți brusc tratamentul, este posibil să reapară simptomele pe care le-ați avut înainte de începerea tratamentului. Discutați întotdeauna cu medicul dumneavoastră dacă aveți în vedere întreruperea tratamentului cu colchicină.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Opriti tratamentul cu Colchicină AGEPHA Pharma și adresați-vă imediat unui medic sau serviciului de urgență al celui mai apropiat spital dacă prezentați următoarele reacții adverse.

Semne de supradozaj sau toxicitate gravă

Diareea severă sau persistentă, greața, vărsăturile sau durerile abdominale pot fi semne precoce ale unui supradozaj cu colchicină, care poate fi grav sau poate pune viața în pericol.

Dureri musculare

Dureri, sensibilitate sau slăbiciune musculară, în special dacă vă simțiți rău, aveți febră sau observați urină închisă la culoare sau roșiatic-maronie. Acestea pot fi semne de rabdomioliză (o distrugere severă a mușchilor, care poate duce la afectarea rinichilor).

Dureri, sensibilitate sau slăbiciune la nivelul mușchilor – Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1 000)

Rabdomioliză - Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tulburări hematologice

Simptome cum sunt apariția de vânătăi sau sângerări neobișnuite, infecții frecvente cu febră, dureri în gât sau ulceratii la nivelul gurii, oboseală neobișnuită, paloare sau dificultăți la respirație. Acestea pot fi semne ale unor tulburări hematologice grave, cum ar fi scăderea numărului de celule din sânge (inclusiv leucopenie, neutropenie, trombocitopenie, pancitopenie sau alte tulburări ale măduvei osoase).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- diaree
- greață

Frecvente (pot afecta cel mult 1 persoană din 10):

- vărsături
- durere abdominală sau disconfort abdominal

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- infecție la plămâni (pneumonie)
- valori crescute ale enzimelor hepatice (transaminaze)
- sângerare în interiorul craniului (hemoragie intracraniană)

Rare (pot afecta cel mult 1 persoană din 1 000):

- dureri de mușchi (mialgie)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- boală musculară (miopatie);
- leziuni musculare severe (rabdomioliză).
- număr mic de celule din sânge (inclusiv neutropenie, leucopenie, trombocitopenie, pancitopenie)
- deprimare a măduvei osoase (reducere a producerii de celule din sânge)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Colchicină AGEPHA Pharma

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Colchicina AGEPHA Pharma

- Substanța activă este colchicină. Fiecare comprimat conține colchicină 0,5 mg.
- Ceilalți excipienți sunt: gelatină, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, amidon din cartofi și talc.

Cum arată Colchicina AGEPHA Pharma și conținutul ambalajului

Comprimatele de Colchicină AGEPHA Pharma sunt rotunde, biconvexe, de culoare albă până la alb-gălbuie, marcate cu „L1” pe o față și netede pe cealaltă față (cu diametrul de aproximativ 6,0 mm și grosimea de aproximativ 3,1 mm), ambalate în blister din Al/PVC (30 de comprimate).

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

AGEPHA Pharma s.r.o.
Dial'ničná cesta 5
903 01 Senec
Slovakia

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.