

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 0,5 mg kolchicínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 88,87 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele až svetložlté, okrúhle, bikonvexné tablety, s vyrazeným označením „L1“ na jednej strane a hladké na druhej strane (s priemerom približne 6,0 mm a hrúbkou približne 3,1 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Colchicine AGEPHA Pharma je indikovaný na sekundárnu prevenciu aterotrombotických udalostí u dospelých pacientov s ischemickou chorobou srdca, ktorá je stabilná počas najmenej 6 mesiacov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí pacienti

Odporúčaná dávka je 0,5 mg kolchicínu jedenkrát denne. Maximálna denná dávka je 0,5 mg.

Odporúčaná maximálna dávka sa nesmie prekročiť. K počiatočným klinickým prejavom takéhoto predávkovania patria gastrointestinálne poruchy, ako sú hnačka, nauzea a vracanie (pozri časť 4.4).

Ak sa dávka kolchicínu vynechá, vynechaná dávka sa má užiť čo najskôr a pacient sa má vrátiť k bežnému dávkovaciemu režimu. Ak sa dávka vynechá, pacient nemá ďalšiu dávku zdvojnásobiť.

Trvanie liečby:

Kolchicín je možné bezpečne užívať po dobu 28 mesiacov.

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávky. Klinické štúdie zahŕňali starších pacientov (≥ 65 rokov), veľmi starí pacienti (≥ 75 rokov) však boli nedostatočne zastúpení. Z dostupných dôkazov nevyplýva klinicky významný rozdiel v bezpečnosti alebo účinnosti súvisiaci s vekom. Keďže porucha funkcie obličiek, komorbidita a súbežne podávané lieky sú častejšie u starších pacientov, kolchicín sa má v tejto populácii používať opatrne.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s mierne zníženou (eGFR 60 – 89 ml/min) alebo s normálnou funkciou obličiek (eGFR ≥ 90 ml/min) nie je potrebná úprava dávky.

U pacientov s mierne až stredne zníženou funkciou obličiek s eGFR ≥ 50 ml/min sa majú pozorne sledovať nežiaduce reakcie na kolchicín. Kolchicín je však kontraindikovaný u pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR < 50 ml/min) (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa majú pozorne sledovať nežiaduce reakcie na kolchicín. Kolchicín je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha).

Pediatrická populácia

U pediatrickej populácie neexistuje žiadne relevantné použitie kolchicínu pre indikáciu sekundárnej prevencie aterotrombotických udalostí u dospelých pacientov s ischemickou chorobou srdca, ktorá je stabilná počas najmenej 6 mesiacov.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tableta sa má prehltnúť a zapíť pohárom vody.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Súbežné podávanie so silnými inhibítormi CYP3A4 alebo s inhibítormi P-glykoproteínu.
- Pacienti s existujúcimi krvnými dyskráziami.
- Pacienti s poruchou funkcie obličiek (eGFR < 50 ml/min).
- Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Dôležité upozornenie

Kolchicín má úzky terapeutický index, v dôsledku čoho je citlivý na významné riziká závažného predávkovania. Odporúčaná maximálna dávka sa nesmie prekročiť. K počiatočným klinickým prejavom takéhoto predávkovania patria gastrointestinálne poruchy, ako sú hnačka, nauzea a vracanie. V závislosti od užíwanej dávky môže dôjsť k potenciálnemu zlyhaniu viacerých orgánov, ktoré postihuje rôzne systémy vrátane respiračného, kardiovaskulárneho, hematologického a nervového systému. Pacienti majú byť informovaní o týchto prejavoch možného predávkovania, ktoré sa môžu vyskytnúť aj v prípade, že interakcie neboli vzaté do úvahy. V tomto prípade sa má zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby. Pozri časti 4.4, 4.5, 4.8 a 4.9 tohto súhrnu charakteristických vlastností lieku. Liek sa musí pred použitím a po použití uchovávať mimo dosahu iných osôb.

Kardiovaskulárne

Použitie kolchicínu u pacientov so zlyhávaním srdca III. alebo IV. triedy podľa *New York Heart Association* (NYHA) a ejekčnou frakciou ľavej komory (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) nižšou ako 35 % nie je podporené klinickými údajmi o účinnosti a bezpečnosti. Pri zvažovaní liečby kolchicínom v tejto populácii sa preto odporúča obozretnosť. Zdravotnícki pracovníci majú dôkladne individuálne posúdiť potenciálne prínosy a riziká. Informácie o iných populáciách vylúčených zo štúdie LoDoCo2 sú uvedené v časti 5.1.

Krvné dyskrázie

Kolchicín môže spôsobiť myelosupresiu, leukopéniu, granulocytopéniu, trombocytopéniu, pancytopéniu a aplastickú anémiu, ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časti 4.3 a 4.8).

Gastrointestinálne príznaky sú často prvým prejavom toxicity kolchicínu, takže nové príznaky majú viesť k posúdeniu toxicity. Súbežné používanie liekov, ktoré znižujú metabolizmus kolchicínu alebo prítomnosť poruchy funkcie pečene alebo obličiek, zvyšujú riziko vzniku krvných dyskrázií.

Používanie kolchicínu u pacientov s existujúcimi krvnými dyskráziami, poruchou funkcie obličiek (eGFR < 50 ml/min) alebo so závažnou poruchou funkcie pečene a súbežné používanie silných inhibítorov CYP3A4 alebo inhibítorov P-glykoproteínu je kontraindikované (pozri časť 4.3). Má sa predchádzať súbežnému používaniu stredne silných inhibítorov CYP3A4 s kolchicínom u pacientov

s rizikovými faktormi pre zvýšenú systémovú expozíciu kolchicínu (pozri časť 4.5). U pacientov s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie obličiek a poruchy funkcie pečene sa má sledovať toxicita kolchicínu.

Neuromuskulárna toxicita

Kolchicín môže spôsobiť neuromuskulárnu toxicitu a rabdomyolýzu. Súbežné používanie liekov, ktoré znižujú metabolizmus kolchicínu alebo prítomnosť poruchy funkcie pečene alebo obličiek, zvyšujú riziko vzniku neuromuskulárnej toxicity.

Ak sa u pacienta objavia prejavy neuromuskulárnej toxicity, liečba kolchicínom sa má ukončiť, ďalšie príčiny sa majú preskúmať a primerane liečiť. Súbežné používanie kolchicínu a inhibítorov HMG CoA reduktázy, ako je atorvastatín, rosuvastatín, simvastatín a iné lieky na zníženie hladiny lipidov, gemfibrozil, fibráty a digoxín, môže podporovať vznik myopatie (pozri časť 4.5).

U pacientov s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie obličiek sa majú pozorne sledovať nežiaduce reakcie na kolchicín. Je známe, že kolchicín sa vylučuje obličkami a výskyt stredne závažnej až závažnej poruchy funkcie obličiek súvisí s toxicitou kolchicínu. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa môže znížiť klírens kolchicínu a jeho metabolitov v moči.

U pacientov s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie pečene sa majú pozorne sledovať nežiaduce reakcie na kolchicín. Kolchicín sa metabolizuje najmä v pečeni a závažná porucha funkcie pečene súvisí s toxicitou kolchicínu. U pacientov s chronickou poruchou funkcie pečene sa môže významne znížiť klírens v pečeni a predĺžiť plazmatický polčas.

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Vzhľadom na mechanizmus účinku kolchicínu (pozri časť 5.3) majú ženy vo fertilnom veku počas užívania kolchicínu a jeden mesiac po ukončení liečby používať vysokoúčinnú metódu antikoncepcie. Muži nemajú splodiť dieťa počas liečby kolchicínom a 3 mesiace po poslednej dávke lieku.

Ženám, ktoré užívajú perorálnu antikoncepciu, sa má predpisovať kolchicín opatrne a majú sa u nich sledovať nežiaduce reakcie.

Na základe predklinických zistení o reprodukčnej toxicite a mechanizme účinku kolchicínu sa počas liečby odporúčajú príslušné antikoncepčné opatrenia (pozri časť 4.6).

Pomocná látka (laktóza)

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú tento liek užívať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Závažné liekové interakcie

Súbežné podávanie kolchicínu so silnými inhibítormi P-gp a/alebo silnými inhibítormi CYP3A4 zvýši expozíciu kolchicínu, čo môže viesť k toxicite vyvolanej kolchicínom vrátane úmrtí. Takéto súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3 a časť 4.5, tabuľku 1).

Z hľadiska liekových interakcií sa kolchicín neskúmal, boli však predložené údaje a informácie týkajúce sa potenciálu liekových interakcií kolchicínu, ktoré sú verejne dostupné.

Kolchicín je substrátom efluxného transportéra P-glykoproteínu (P-gp). Z testovaných enzýmov cytochrómu P450 sa na metabolizme kolchicínu podieľal najmä enzým CYP3A4. Ak sa kolchicín podáva s liekmi inhibujúcimi P-gp, z ktorých väčšina inhibuje aj CYP3A4, je pravdepodobné, že sa zvýši koncentrácia kolchicínu.

Lekári majú zabezpečiť, aby boli pacienti vhodnými kandidátmi na liečbu kolchicínom a aby si vzhľadom na liekovú interakciu pozorne všimali prejavy a príznaky toxicít spojených so zvýšenou expozíciou kolchicínu. Prejavy a príznaky toxicity kolchicínu sa majú bezodkladne vyhodnotiť a ak existuje podozrenie na toxicitu, má sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby kolchicínom.

Lieky uvedené v tabuľke 1 nižšie sú založené buď na hláseniach prípadov liekových interakcií alebo štúdiách liekových interakcií, alebo na potenciálnych interakciách z dôvodu predpokladaného rozsahu a závažnosti interakcie (t. j. tých, ktoré sú identifikované ako kontraindikované).

Tabuľka 1 Preukázané alebo potenciálne liekové interakcie

Trieda súbežne užívaných liekov alebo potravín	Zaznamenaný a predpokladaný výsledok	Klinická poznámka
Silné inhibítory CYP3A4: atazanavir, klaritromycín, darunavir/ritonavir, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycín, tipranavir/ritonavir	Pozorovali sa významné zvýšenia hladín kolchicínu v plazme. Pri klaritromycíne, silnom inhibítore CYP3A4, bola hlásená smrteľná toxicita kolchicínu. Podobne sa predpokladá významné zvýšenie plazmatických hladín kolchicínu pri iných silných inhibítoroch CYP3A4.	Súbežné používanie kolchicínu so silnými inhibítormi CYP3A4 je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Stredne silné inhibítory CYP3A4: amprenavir, aprepitant, diltiazem, erytromycín, flukonazol, fosamprenavir (prekurzor amprenaviru), grapefruitová šťava, verapamil	Pozorovali sa významné zvýšenia koncentrácie kolchicínu v plazme. Pri interakciách diltiazemu a verapamilu bola hlásená neuromuskulárna toxicita.	Zvážte potenciálne prínosy a riziká a pozorne sledujte pacientov z dôvodu výskytu akýchkoľvek prejavov alebo príznakov toxicity. Vyhnite sa súbežnému používaniu kolchicínu so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 u starších pacientov a u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene.
Silné inhibítory P-gp: cyklosporín, ranolazín	Pozorovali sa významné zvýšenia hladín kolchicínu v plazme. Pri použití cyklosporínu, inhibítora P-gp, bola hlásená smrteľná toxicita kolchicínu. Významné zvýšenie hladín kolchicínu v plazme sa podobne predpokladá pri použití iných inhibítorov P-gp.	Súbežné používanie kolchicínu so silnými inhibítormi P-gp je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Inhibítory HMG-CoA reductázy: atorvastatín, rosuvastatín, simvastatín	Farmakokinetická a/alebo farmakodynamická interakcia: pridanie jedného lieku do stabilného dlhodobého režimu iného lieku viedlo k myopatii a rabdomyolýze (vrátane úmrtia).	Pacientov pozorne sledujte z dôvodu výskytu akýchkoľvek prejavov alebo príznakov bolesti, citlivosti alebo slabosti svalov, najmä na začiatku liečby; monitorovanie CPK (kreatínfosfokinázy) nevyhnutne nezabráni výskytu závažnej myopatie.
Iné lieky na zníženie hladiny lipidov: fibráty, gemfibrozil		
Glykozidy náprstníka: digoxín		

Liek a jedlo a nápoje

Pacientom sa odporúča, aby sa vyhli konzumácii grapefruitu alebo grapefruitovej šťavy s kolchicínom, pretože to vedie k zvýšenej expozícii kolchicínu.

Perorálna antikoncepcia

Kolchicín môže interagovať s perorálnou antikoncepciou, ako je noretindrón/etinylestradiol a môže spôsobiť nežiaduce reakcie, ako sú hnačka, nauzea, bolesť v hornej časti brucha, studený pot atď. Ženám, ktoré užívajú perorálnu antikoncepciu, sa má predpisovať kolchicín opatrne a majú sa u nich sledovať nežiaduce reakcie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Na základe mechanizmu účinku kolchicínu, ktorý interferuje s polymerizáciou mikrotubulov a delením buniek, má kolchicín potenciál nepriaznivo ovplyvniť gametogézu (pozri časť 5.3).

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby kolchicínom a najmenej jeden mesiac po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu.

Mužskí pacienti nemajú splodiť dieťa počas liečby kolchicínom a najmenej tri mesiace po ukončení liečby.

Gravidita

V štúdiách na zvieratách sa preukázalo, že kolchicín je embryotoxický a teratogénny, čo zodpovedá jeho farmakologickému účinku vrátane účinkov na segregáciu chromozómov a delenie buniek (pozri časť 5.3).

Na základe dostupných údajov z literatúry o účinkoch na ľudí, ktoré sú odvodené najmä z dlhodobého užívania kolchicínu pri familiárnej stredomorskej horúčke a iných zápalových ochoreniach, sa nezistilo zvýšené riziko závažných vrodených malformácií, potratov alebo nepriaznivých výsledkov ukončených gravidít, keď sa kolchicín používa v terapeutických dávkach. Údaje o gravidných ženách s ischemickou kardiovaskulárnou chorobou sú však obmedzené.

Z preventívnych dôvodov sa kolchicín nemá používať počas gravidity, ak si klinický stav ženy nevyžaduje liečbu.

Dojčenie

Kolchicín sa vylučuje do ľudského mlieka. Dojčené dieťa môže dostať až približne 10 % materskej dávky upravenej podľa telesnej hmotnosti.

V dostupných publikovaných údajoch neboli hlásené nežiaduce reakcie u dojčených detí vystavených kolchicínu. Vzhľadom na farmakologický účinok kolchicínu však nemožno riziko pre dojčené dieťa vylúčiť.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu kolchicínom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa preukázalo, že kolchicín môže narušiť fertilitu u mužov aj žien vrátane účinkov na spermatogézu a oogenézu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kolchicín nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami pri užívaní kolchicínu sú gastrointestinálne poruchy. Často ide o prvé prejavy toxicity, čo môže naznačovať, že liečbu je potrebné prerušiť. Tieto nežiaduce reakcie zahŕňajú hnačku, nauzeu, vracanie a bolesť brucha alebo krče.

V minulosti bolo hlásené, že používanie kolchicínu spôsobilo neuromuskulárnu toxicitu, ktorá sa môže prejavovať ako bolesť alebo slabosť svalov (pozri časť 4.4). Závažné toxické prejavy spojené s kolchicínom zahŕňajú myelosupresiu, diseminovanú intravaskulárnu koaguláciu a poruchu funkcie obličiek, pečene, obehovej sústavy a centrálného nervového systému.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Pri použití kolchicínu na dlhodobú liečbu v iných indikáciách boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie.

Frekvencie sú neznáme, pokiaľ nie sú uvedené v jednej z týchto klasifikácií:

Veľmi časté: ($\geq 1/10$)

Časté: ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté: ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé: ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Veľmi zriedkavé: ($< 1/10\,000$)

neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Tabuľka 2: Zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Menej časté	Pneumónia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neznáme	Neutropénia
	Neznáme	Leukopénia
	Neznáme	Trombocytopénia
	Neznáme	Pancytopenia/útlm kostnej drene
Poruchy ciev	Menej časté	Intrakraniálna hemorágia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka
	Veľmi časté	Nauzea
	Časté	Vracanie
	Časté	Bolesť brucha/neprijemný pocit v bruchu
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Zvýšená hladina transamináz
	Zriedkavé	Myalgia
	Neznáme	Myopatia

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Neznáme	Rabdomyolýza
---	---------	--------------

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Akútne predávkovanie presahujúce 0,5 mg/kg (35 mg pre priemernú dospelú osobu s hmotnosťou 70 kg) je zvyčajne smrteľné. Úmrtia boli hlásené už pri dávke 7 mg.

Príznaky predávkovania

Otrava kolchicínom sa prejavuje v troch po sebe nasledujúcich fázach, ktoré sa zvyčajne prekrývajú. Prvá fáza akútnej toxicity kolchicínu sa zvyčajne vyskytuje do 24 hodín po požití a zahŕňa gastrointestinálne príznaky, ako sú bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka, a významnú stratu tekutín, čo vedie k objemovej deplécii. Môže sa pozorovať aj periférna leukocytóza. Druhá fáza nastupuje 24 až 72 hodín po požití a je charakterizovaná zlyhaním viacerých orgánov. Smrť je zvyčajne výsledkom respiračného útlmu a kardiovaskulárneho kolapsu. Približne jeden týždeň po počiatočnom požití môže byť zotavovanie sprevádzané rebound leukocytózou.

Liečba

Nie je známe žiadne špecifické antidotum. O elimináciu toxínov výplachom žalúdka s následným podaním aktívneho uhlia je potrebné sa pokúsiť do 1 – 2 hodín po požití. Kolchicín nie je možné účinne odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: lieky na dnu, liečivá neovplyvňujúce metabolizmus kyseliny močovej, ATC kód: M04AC01

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku kolchicínu pri prevencii závažných kardiovaskulárnych (CV) udalostí nie je známy. Predpokladá sa, že kolchicín sa považuje za látku pôsobiacu proti zápalovej odpovedi možnou inhibíciou migrácie granulocytov do zapálenej oblasti a interakciou s mikrotubulami, čo by spoločne mohlo prispieť k prevencii CV udalostí.

Kolchicín je protizápalový liek, ktorý inhibuje mikrotubulovú polymerizáciu a moduluje zápalové dráhy podieľajúce sa na ateroskleróze vrátane aktivácie neutrofilov a inflamazómu NLRP3. Prostredníctvom týchto mechanizmov kolchicín znižuje vaskulárny zápal, čo napriek optimálnej štandardnej liečbe prispieva k reziduálnemu kardiovaskulárnemu riziku.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamika kolchicínu pri prevencii ischemických kardiovaskulárnych udalostí nie je úplne známa. Preukázalo sa však, že kolchicín má kardioprotektívne, protizápalové a protisklerotické účinky v prípade niekoľkých zvieracích modelov *in vivo* a môže stabilizovať aterosklerotické plakky znížením zápalovej aktivity a záťaže plakmi. U pacientov po akútnom koronárnom syndróme sa pozorovali priaznivé účinky modifikujúce plak pri liečbe kolchicínom podávaným v dennej dávke 0,5 mg, nezávisle od podstatného zníženia lipoproteínu s nízkou hustotou alebo intenzifikácie statínov s vysokou dávkou. Pri odporúčanom dávkovaní tohto lieku sa nedostavil stanovený farmakodynamický účinok (napr. účinok na metabolizmus kyseliny močovej).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

LoDoCo2 (ACTRN12614000093684) bolo randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované multicentrické skúšanie u pacientov s chronickou stabilnou ischemickou chorobou srdca (*coronary artery disease*, CAD). Do štúdie bolo zaradených celkovo 5 522 pacientov, pričom 2 762 pacientov bolo zaradených do skupiny liečenej kolchicínom a 2 760 pacientov do skupiny užívajúcej placebo, pri ktorej trval medián času sledovania 28,6 mesiaca.

Pacienti vstúpili do randomizovanej fázy až po dokončení 30-dňového otvoreného úvodného obdobia s nízkymi dávkami kolchicínu, počas ktorého boli pacienti s intoleranciou na kolchicín vylúčení z randomizácie. Pred zaradením do štúdie sa od pacientov vyžadovalo, aby počas predrandomizačného úvodného obdobia dobre tolerovali kolchicín.

Vhodnými pacientmi boli dospelí s doloženou ischemickou chorobou srdca, preukázanou invazívnou koronárnou angiografiou, počítačovou tomografickou koronárnou angiografiou alebo s koronárnym skóre vápnika s najmenej 400 jednotkami podľa Agatston, ktorí boli klinicky stabilní aspoň 6 mesiacov. Pacienti so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek, závažným zlyhávaním srdca, závažným ochorením srdcových chlopní alebo so známou intoleranciou kolchicínu boli vylúčení.

Východiskové charakteristiky boli medzi liečebnými skupinami vo všeobecnosti vyvážené. Priemerný vek skúmanej populácie bol približne 66 rokov a väčšina pacientov boli muži. Väčšina účastníkov mala stanovené kardiovaskulárne rizikové faktory a dostávala štandardnú sekundárnu preventívnu liečbu vrátane látok na zníženie hladiny lipidov a protidoštičkovej liečby.

Primárnym sledovaným parametrom účinnosti bol čas do prvého výskytu kombinácie kardiovaskulárnej smrti, spontánneho infarktu myokardu, ischemickej mŕtvice alebo koronárnej revaskularizácie vyvolanej ischémiou.

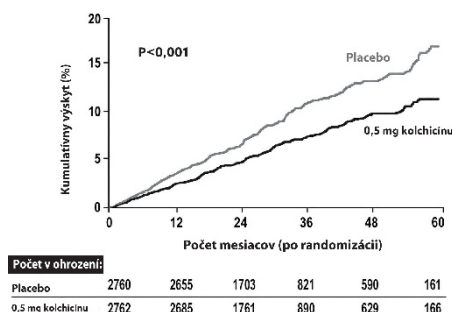
Liečba kolchicínom významne znížila riziko primárneho kardiovaskulárneho sledovaného parametra kombinácie v porovnaní s placebom (pomer rizika [*hazard ratio*, HR] 0,69; 95 % interval spoľahlivosti [IS] 0,57 – 0,83; $p < 0,001$), čo zodpovedá zníženiu relatívneho rizika približne o 31 %.

Interpretácia výsledkov účinnosti podlieha niekoľkým obmedzeniam. V skúšaní LoDoCo2 pacienti vstúpili do randomizovanej fázy až po ukončení 30-dňového otvoreného úvodného obdobia s kolchicínom, počas ktorého boli vylúčení pacienti so skorou intoleranciou. Zo skúmanej populácie boli vylúčení pacienti so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek, závažným zlyhávaním srdca a inými vysokorizikovými ochoreniami, čo môže obmedziť uplatniteľnosť výsledkov na tieto populácie. Zisťovanie udalostí sa zameriavalo na vopred špecifikované kardiovaskulárne výsledky a zhromažďovanie údajov o inej ako kardiovaskulárnej bezpečnosti bolo obmedzené.

K dispozícii sú podporné dôkazy z ďalších randomizovaných štúdií a meta-analytických údajov v prípade aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia. Výsledky z kardiovaskulárnych skúšaní sú však heterogénne, najmä medzi populáciou so stabilnou ischemickou chorobou a populáciou s akútnym infarktom myokardu. V rozsiahlom randomizovanom skúšaní CLEAR SYNERGY/OASIS-9 u pacientov liečených krátko po akútnom infarkte myokardu kolchicín významne neznižil primárny kardiovaskulárny sledovaný parameter kombinácie. Interpretácia tejto štúdie sa líši od stabilných skúšaní CAD v dôsledku rozdielov v populácii, načasovaní začatia liečby po akútnom infarkte

myokardu, základnej akútnej intervenčnej liečby, úvah o dodržiavaní liečby a vedení skúšania počas pandémie COVID-19.

Klinický prínos kolchicínu sa preto stanovil primárne u pacientov so stabilnou ischemickou chorobou srdca.



Obrázok 1: Kumulatívny výskyt primárneho sledovaného parametra v skúšaní LoDoCo2

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické štúdie sa uskutočnili u zdravých mužov vo veku 18 – 45 rokov s BMI 18,50 – 30,00 kg/m² (N = 55 na štúdiu) v podmienkach užívania lieku nalačno aj po jedle.

Absorpcia

Príjem perorálneho kolchicínu podlieha enterohepatálnej recirkulácii. U zdravých dospelých sa kolchicín absorbuje pri perorálnom podávaní a dosahuje priemernú hodnotu C_{max} 2,1 ng/ml približne 1 hodinu po podaní jednej dávky nalačno.

Uvádza sa, že priemerná absolútna biologická dostupnosť kolchicínu je približne 45 %.

Vplyv jedla

Keď sa kolchicín podával v štúdiu biologickej dostupnosti spolu s jedlom s vysokým obsahom tuku a kalórií alebo po ňom, výsledky preukázali absenciu významného vplyvu jedla. Kolchicín sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Zistilo sa, že priemerná maximálna plazmatická koncentrácia kolchicínu v podmienkach užívania lieku s jedlom je 1,8 ng/ml približne za 1,75 hodiny.

Distribúcia

Priemerný zjavný objem distribúcie u zdravých dobrovoľníkov je približne 1 300 l.

Väzba kolchicínu na sérový proteín je 39 ± 5 %, najmä na albumín, bez ohľadu na koncentráciu. Po opätovnej absorpcii sa z plazmy rýchlo odstráni a distribuuje sa do rôznych tkanív. Kolchicín sa nachádza vo vysokých koncentráciách v leukocytoch, obličkách, pečeni a slezine. Kolchicín prechádza cez placentu. Kolchicín sa distribuuje aj do materského mlieka. Kolchicín môže tiež prenikať cez hematoencefalickú bariéru a hromadiť sa v mozgu, ktorý obsahuje veľké množstvo tubulínu.

Biotransformácia

Kolchicín sa demetyluje na dva primárne metabolity, 2-O-demetylkolchicín a 3-O-demetylkolchicín (2- a 3-DMC) a jeden vedľajší metabolit, 10-O-demetylkolchicín (známy aj ako kolchicín). V štúdiách *in vitro* s použitím ľudských pečňových mikrozómov sa preukázalo, že CYP3A4 sa podieľa na

metabolizme kolchicínu na 2- a 3-DMC. Plazmatické hladiny týchto metabolitov sú menej ako 5 % materského lieku.

Eliminácia

U zdravých dobrovoľníkov (n = 12) sa 40 až 65 % kolchicínu podávaného perorálne v dávke 1 mg objavilo v moči v nezmenenej forme. Predpokladá sa tiež, že pri eliminácii kolchicínu zohráva úlohu enterohepatálna recirkulácia a biliárna exkrécia. Po podávaní jednej perorálnej dávky 0,5 mg denne je priemerný efektívny polčas u zdravých dobrovoľníkov 19 hodín. Kolchicín je substrátom P-gp. Kolchicín sa neodstraňuje hemodialýzou.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek sa neuskutočnila žiadna špecializovaná farmakokinetická štúdia s použitím kolchicínu. V uverejnenej správe sa opisuje dispozícia kolchicínu (1 mg) u mladých dospelých mužov a žien s familiárnou stredomorskou horúčkou (*Familiar Mediterranean fever*, FMF), ktorí mali normálnu funkciu obličiek alebo ochorenie obličiek v konečnom štádiu vyžadujúce dialýzu. U pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu (*end-stage renal disease*, ESRD) bol klírens kolchicínu o 75 % nižší (0,17 v porovnaní s 0,73 l/hod/kg) a polčas eliminácie v plazme dlhší (18,8 hodiny v porovnaní so 4,4 hodiny) v porovnaní s účastníkmi s FMF a normálnou funkciou obličiek. V ďalšej štúdii dostalo 8 zdravých účastníkov s normálnou funkciou obličiek, 8 účastníkov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek a 8 účastníkov s ESRD jednu 0,6 mg dávku kolchicínu pred hemodialýzou a znova po hemodialýze. Výsledky preukázali, že expozícia kolchicínu bola u účastníkov s normálnou funkciou obličiek, miernou poruchou funkcie alebo s ESRD pred hemodialýzou a počas nej podobná (24,7 – 31,7 ng·h/ml), ale až dvojnásobne vyššia u účastníkov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (48,9, resp. 48,0 ng·h/ml). V dialýzate sa vylúčilo veľmi malé množstvo dávky kolchicínu (priemerne 5,2 %).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie pečene sa neuskutočnila žiadna špecializovaná farmakokinetická štúdia s použitím kolchicínu. Uverejnené správy o farmakokinetike intravenózne podávaného kolchicínu u pacientov so závažným chronickým ochorením pečene, ako aj u pacientov s alkoholovou alebo primárnou biliárnou cirhózou a normálnou funkciou obličiek naznačujú širokú variabilitu medzi pacientmi. U niektorých účastníkov s miernou až stredne závažnou cirhózou je klírens kolchicínu výrazne nižší a plazmatický polčas je v porovnaní so zdravými subjektmi predĺžený. U pacientov s primárnou biliárnou cirhózou neboli zaznamenané žiadne konzistentné trendy. O pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje.

Pediatrická populácia

U detí nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecná toxikológia

Neuskutočnili sa žiadne všeobecné toxikologické štúdie s kolchicínom, neboli však identifikované žiadne špecifické výhrady týkajúce sa farmakologickej bezpečnosti okrem tých, ktoré možno pripísať známym farmakodynamickým vlastnostiam kolchicínu. Akékoľvek predávkovanie kolchicínom je potenciálne smrteľné. V štúdiách toxicity po opakovaných dávkach sa nežiaduce reakcie závislé od dávky pozorovali najmä v rýchlo sa proliferujúcich tkanivách vrátane gastrointestinálneho traktu, kostnej drene, lymfoidného tkaniva a reprodukčných orgánov, pričom bola hlásená druhovo špecifická citlivosť.

Karcinogenita

Na základe výsledkov dvojročných štúdií na myšiach a potkanoch kolchicín nevykázal žiadny dôkaz karcinogénneho potenciálu pri perorálnych dávkach do 3 mg/kg/deň u myši a 2 mg/kg/deň u potkanov, čo zodpovedá expozíciám približne 29- a 38-krát vyšším ako odporúčaná dávka pre ľudí vo výške 0,5 mg na základe mg/m².

Genotoxicita

Kolchicín bol negatívny z hľadiska mutagenity v bakteriálnom teste reverznej mutácie. V teste chromozómovej aberácie na kultivovaných ľudských bielych krvinkách viedla liečba kolchicínom k tvorbe mikrojadier. Keďže sa v uverejnených štúdiách preukázalo, že kolchicín vyvoláva aneuploidiu z procesu mitotickej nedistribúcie bez štrukturálnych zmien DNA, kolchicín sa nepovažuje za klastogénny, hoci dochádza k tvorbe mikrojadier.

Reprodukčná a vývojová toxicita

Uverejnené predklinické štúdie preukázali, že narušenie tvorby mikrotubulov vyvolané kolchicínom ovplyvňuje meiózu a mitózu. V štúdiách fertility bola po expozícii kolchicínu hlásená aj abnormálna morfológia spermií a znížený počet spermií u mužov a interferencia s penetráciou spermií, druhým meiotickým delením a normálnym štiepením u žien. Z uverejnených štúdií na zvieratách okrem toho vyplýva, že kolchicín spôsobuje embryofetálnu toxicitu a zmenený postnatálny vývin pri expozíciách v klinickom terapeutickom rozsahu alebo nad ním.

Kolchicín naruša tvorbu mikrotubulov a funkciu mitotického vretienka, čo vedie k inhibícii delenia buniek. V štúdiách na zvieratách bol kolchicín embryotoxický a teratogénny a indukoval aneuploidiu, chromozómové abnormality a poruchy embryonálneho vývinu. U samcov aj samíc sa pozorovali nežiaduce účinky na fertilitu vrátane poruchy spermatogenézy, dozrievania oocytov a implantácie. Tieto účinky záviseli od dávky a súviseli s načasovaním expozície. U ľudí boli počas liečby kolchicínom hlásené prípady reverzibilnej oligospermie a azoospermie. Príčinná súvislosť nebola s konečnou platnosťou stanovená.

Hoci tieto zistenia vyvolávajú teoretickú obavu v súvislosti s reprodukčnou toxicitou u ľudí, rozsiahle klinické skúsenosti s kolchicínom v terapeutických dávkach nepreukázali konzistentný signál zvýšeného rizika vrodených malformácií alebo trvalej neplodnosti. Vzhľadom na mechanizmus účinku a predklinické zistenia sa však odporúčajú preventívne antikoncepcné opatrenia (pozri časť 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
želatína
zemiakový škrob
mastenec
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister z hliníka/PVC (30 tabliet).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/26/2048/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ)
ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA
A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE:

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Skladacia škatuľa****1. NÁZOV LIEKU**

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg tablety

kolchicín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 0,5 mg kolchicínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Monohydrát laktózy, želatína, zemiakový škrob, mastenec, stearát horečnatý

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAHTablety
30 tabliet**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/26/2048/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Colchicine AGEPHA Pharma

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH

Blister

1. NÁZOV LIEKU

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg tablety

kolchicín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

AGEPHA Pharma s.r.o.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg tablety kolchicín

Dôležité upozornenie!

Prvými príznakmi predávkovania, ktoré môžu byť závažné, je výskytu hnačky (tekutá stolica viac ako 3-krát denne) počas liečby, ktorá môže, ale nemusí byť sprevádzaná nevoľnosťou a vracaním. Ak spozorujete tieto prejavy, okamžite sa obráťte na svojho lekára, ktorý môže znížiť dávku alebo prerušiť liečbu kolchicínom. Neprekračujte odporúčanú dávku. Predávkovanie môže spôsobiť závažnú, bolestivú a nezvratnú otravu.

Pozri časti 2, 3 a 4 tejto písomnej informácie pre používateľa.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Colchicine AGEPHA Pharma a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Colchicine AGEPHA Pharma
3. Ako užívať Colchicine AGEPHA Pharma
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Colchicine AGEPHA Pharma
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Colchicine AGEPHA Pharma a na čo sa používa

Colchicine AGEPHA Pharma obsahuje kolchicín, ktorý sa používa u dospelých s ochorením srdca (stabilným najmenej 6 mesiacov) spôsobeným zúžením alebo zablokovaním krvných ciev zásobujúcich srdcový sval (ischemickou chorobou srdca) na zníženie rizika:

- srdcového infarktu,
- mŕtvice spôsobenej zablokovaním prívodu krvi do časti mozgu (ischemická mŕtvica),
- potreby zákrokov na obnovenie prietoku krvi do srdca v prípade, že znížený prívod kyslíka do srdcového svalu spôsobuje príznaky (koronárna revaskularizácia vyvolaná ischémiou),
- úmrtia spôsobeného ochoreniami srdca alebo krvných ciev.

Liek sa používa spolu so štandardnou liečbou.

Spôsob, akým kolchicín, liečivo lieku Colchicine AGEPHA Pharma účinkuje, nie je úplne známy. Predpokladá sa však, že zmierňuje zápal obmedzením pohybu určitých bielych krviniek do oblastí zápalu a narušením uvoľňovania zápalových látok v týchto bunkách. Predpokladá sa, že tým zabraňuje poškodeniu srdca a krvných ciev.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Colchicine AGEPHA Pharma

Neužívajte Colchicine AGEPHA Pharma

- ak ste alergický na kolchicín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte závažné problémy s obličkami alebo pečeňou,

- ak máte problémy s krvou,
- ak užívate určité lieky, ktoré sa nazývajú silné inhibítory CYP3A4 alebo inhibítory

P-glykoproteínu:

- atazanavir, darunavir/ritonavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir/ritonavir (*používajú sa na liečbu HIV infekcie*),
- itrakonazol, ketokonazol (*používajú sa na liečbu hubových infekcií*),
- klaritromycín, telitromycín (*používajú sa na liečbu bakteriálnych infekcií*),
- nefazodón (*používa sa na liečbu depresie*),
- cyklosporín (*používa sa na prevenciu odmietnutia orgánu/liečbu ochorení imunitného systému*),
- ranolazín (*používa sa na liečbu bolesti na hrudníku/angíny*)

Ak si nie ste ničím istý, opýtajte sa svojho lekára. Užívanie týchto liekov s liekom Colchicine AGEPHA Pharma môže spôsobiť, že hladina kolchicínu v tele bude príliš vysoká, čo môže spôsobiť život ohrozujúce vedľajšie účinky alebo smrť.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať liek Colchicine AGEPHA Pharma, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak sa vás týka jeden alebo viacero stavov z nasledujúceho:

- máte problémy s pečeňou alebo obličkami,
- máte žalúdočné a črevné (gastrointestinálne) problémy,
- máte závažnú poruchu krvi.

Colchicine AGEPHA Pharma môže znížiť aktivitu v kostnej dreni (myelosupresia), čo vedie k nízkym hladinám krvných buniek vrátane bielych krviniek (leukopénia), bielych krviniek známych ako granulocyty (granulocytopenia), krvných doštičiek, zložiek, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi (trombocytopenia), všetkých typov krvných buniek (pancytopenia) a k stavu, pri ktorom kostná dreň nie je schopná vytvárať krvné bunky (aplastická anémia). To môže byť život ohrozujúce alebo smrteľné.

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek problémy týkajúce sa žalúdka alebo čriev, prestaňte užívať Colchicine AGEPHA Pharma a ihneď sa obráťte na svojho lekára, pretože je to často prvý prejav vedľajších účinkov spôsobených liekom Colchicine AGEPHA Pharma. Medzi ne patria:

- nauzea (pocit nevoľnosti),
- vracanie,
- bolesť žalúdka a
- hnačka (pozri tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky“),
- ak vám bolo diagnostikované závažné zlyhávanie srdca (III. alebo IV. trieda podľa New York Heart Association) alebo ak vám povedali, že máte závažne zníženú funkciu srdca ako pumpy – váš lekár môže rozhodnúť o tom, že liek Colchicine AGEPHA Pharma nie je pre vás vhodný.

Colchicine AGEPHA Pharma môže spôsobiť vedľajšie účinky postihujúce nervy a svaly (neuromuskulárne) a rozpad svalov, ktorý často vedie k poškodeniu obličiek (rabdomyolýza). Pacienti sa majú obrátiť na svojho lekára, ak sa u nich objavia príslušné príznaky ako je bolesť a citlivosť svalov a tmavo sfarbený moč.

Deti a dospelí

Colchicine AGEPHA Pharma sa nemá používať u detí ani dospelých.

Iné lieky a Colchicine AGEPHA Pharma

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nasledujúce lieky môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov lieku Colchicine AGEPHA Pharma tým, že zvýšia množstvo lieku Colchicine AGEPHA Pharma v krvi:

- amprenavir, fosamprenavir (prekursor amprenaviru), (*používajú sa na liečbu HIV infekcie*),
- aprepitant (*používa sa na liečbu nevoľnosti a vracania*),
- diltiazem, verapamil (*používajú sa na liečbu vysokého krvného tlaku*),

- erytromycín (*používa sa na liečbu bakteriálnych infekcií*),
- flukonazol (*používa sa na liečbu hubových infekcií*),
- atorvastatín, rosuvastatín, simvastatín (*používajú sa na liečbu vysokej hladiny cholesterolu*),
- fibráty, gemfibrozil (*používajú sa na liečbu vysokej hladiny triglyceridov/cholesterolu*),
- digoxín (*používa sa na liečbu nepravidelného srdcového tepu a abnormálneho srdcového rytmu*)
- noretindrón/etinylestradiol (*používa sa ako antikoncepčný liek na prevenciu tehotenstva*)

Neužívajte Colchicine AGEPHA Pharma s nasledujúcimi silnými inhibítormi CYP3A4 a s inhibítormi P-gp, pretože sú kontraindikované (nie je možné ich používať spolu):

- klaritromycín, telitromycín (*používajú sa na liečbu bakteriálnych infekcií*),
- itrakonazol, ketokonazol (*používajú sa na liečbu hubových infekcií*),
- atazanavir, darunavir/ritonavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir/ritonavir (*používajú sa na liečbu HIV infekcie*),
- cyklosporín (*používa sa na prevenciu odmietnutia orgánu/liečbu ochorení imunitného systému*),
- nefazodón (*používa sa na liečbu depresie*)
- ranolazín (*používa sa na liečbu bolesti na hrudníku/angíny*)

Colchicine AGEPHA Pharma a jedlo a nápoje

Počas užívania lieku Colchicine AGEPHA Pharma sa vyhýbajte konzumácii grapefruitu alebo pitia grapefruitovej šťavy. Môže to u vás zvýšiť pravdepodobnosť závažných vedľajších účinkov.

Ženy vo fertilnom (plodnom) veku a muži

Tento liek ovplyvňuje spôsob delenia buniek a v prípade počatia počas tejto liečby môže mať vplyv na nenarodené dieťa. Preto ženy, ktoré môžu otehotnieť, majú počas užívania lieku Colchicine AGEPHA Pharma a najmenej jeden mesiac po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu. Mužskí pacienti nemajú splodiť dieťa počas liečby kolchicínom a najmenej tri mesiace po ukončení liečby.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Tento liek ovplyvňuje delenie buniek a je známe, že u ľudí prechádza cez placentu. Z dostupných údajov nevyplýva žiadne riziko pre nenarodené dieťa, ale v súvislosti s kolchicínom boli hlásené prípady genetických abnormalít vrátane Downovho syndrómu, hoci toto riziko sa v štúdiách nepotvrdilo. Colchicine AGEPHA Pharma sa preto nemá používať počas tehotenstva, pokiaľ si klinický stav ženy nevyžaduje liečbu kolchicínom.

Dojčenie

Kolchicín, liečivo lieku Colchicine AGEPHA Pharma prechádza do materského mlieka. Ak dojčíte, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať Colchicine AGEPHA Pharma. Váš lekár rozhodne, či máte prestať dojčiť.

Plodnosť

Ak plánujete dieťa, poraďte sa o tom so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať Colchicine AGEPHA Pharma.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Kolchicín nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Colchicine AGEPHA Pharma obsahuje laktózu

Colchicine AGEPHA Pharma obsahuje laktózu. Ak vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím Colchicine AGEPHA Pharma.

3. Ako užívať Colchicine AGEPHA Pharma

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je 0,5 mg jedenkrát denne. Colchicine AGEPHA Pharma sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Nemeňte dávku ani neprestaňte užívať Colchicine AGEPHA Pharma bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom.

Colchicine AGEPHA Pharma je dostupný vo forme tabliet, ktoré sa užívajú ústami.

Ak užijete viac lieku Colchicine AGEPHA Pharma, ako máte

Ak užijete viac lieku Colchicine AGEPHA Pharma, ako máte, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo najbližšie oddelenie urgentného príjmu v nemocnici. Vezmite si túto písomnú informáciu a všetky zvyšné tablety, aby ste mohli lekárovi ukázať, čo ste užili.

Pri príliš vysokej dávke môže Colchicine AGEPHA Pharma spôsobiť závažné vedľajšie účinky, ktoré môžu byť život ohrozujúce. Skoré príznaky predávkovania (ktoré sa objavujú v priemere po 3 hodinách, ale môžu trvať dlhšie) môžu zahŕňať pocit nevoľnosti (nauzeu), vracanie, bolesť žalúdka, krvavú hnačku a nízky krvný tlak.

Ak zabudnete užiť Colchicine AGEPHA Pharma

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak zabudnete užiť dávku a je takmer čas na ďalšiu dávku, neužite vynechanú dávku vôbec a pokračujte v predpísanom dávkovacom režime.

Vynechanú dávku užite ihneď ako si na to spomeniete, ak je dostatok času pred nasledujúcou dávkou.

Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak prestanete užívať Colchicine AGEPHA Pharma

Keď náhle prestanete užívať tento liek, príznaky, ktoré ste mali pred začatím liečby, sa môžu znova objaviť. Ak uvažujete o prerušení užívania kolchicínu, vždy sa poraďte so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Prestaňte užívať Colchicine AGEPHA Pharma a ihneď kontaktujte lekára alebo najbližšie oddelenie urgentného príjmu v nemocnici, ak sa u vás vyskytnú nasledujúce vedľajšie účinky.

Prejavy predávkovania alebo závažnej toxicity

Silná alebo pretrvávajúca hnačka, nevoľnosť, vracanie alebo bolesť brucha môžu byť prvými prejavmi predávkovania kolchicínom, ktoré môže byť závažné alebo život ohrozujúce.

Svalové problémy

Bolesť, citlivosť alebo slabosť svalov, najmä ak sa necítite dobre, máte horúčku alebo zbadáte tmavý alebo červenohnedý moč. Môžu to byť prejavy rabdomyolýzy (závažného rozpadu svalov, ktorý môže viesť k poškodeniu obličiek).

Bolesť, citlivosť alebo slabosť svalov – zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb).

Rabdomyolýza – neznáme (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Poruchy krvi

Príznaky ako nezvyčajná tvorba modrín alebo krvácanie, časté infekcie s horúčkou, bolesť hrdla alebo vredy v ústach, nezvyčajná únava, bledá koža alebo dýchavičnosť. Môže ísť o prejavy závažných problémov s krvou, ako sú nízke hladiny krvných buniek (vrátane leukopénie, neutropénie, trombocytopénie, pancytopenie alebo iných porúch kostnej drene).

Neznáme (častota výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Ďalšie vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, oznámte to lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- hnačka
- pocit nevoľnosti (nauzea)

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- nevoľnosť (vracanie)
- bolesť brucha alebo nepríjemný pocit v bruchu

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- infekcia pľúc (pneumónia)
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov (transamináz)
- krvácanie do lebky (intrakraniálna hemorágia)

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- bolesť svalov (myalgia)

Neznáme (častota výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- ochorenie svalov (myopatia)
- závažné poškodenie svalov (rabdomyolýza)
- nízka hladina krvných buniek (vrátane neutropénie, leukopénie, trombocytopenie, pancytopenie)
- útlm kostnej drene (znížená tvorba krvných buniek)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Colchicine AGEPHA Pharma

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
- Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Colchicine AGEPHA Pharma obsahuje

- Liečivo je kolchicín. Každá tableta obsahuje 0,5 mg kolchicínu.
- Ďalšie pomocné látky sú želatína, monohydrát laktózy, stearát horečnatý, zemiakový škrob a mastenec.

Ako vyzerá Colchicine AGEPHA Pharma a obsah balenia

Tablety Colchicine AGEPHA Pharma sú biele až svetložlté okrúhle obojstranne vypuklé tablety s vyrazeným označením „L1“ na jednej strane a hladké na druhej strane (s priemerom približne 6,0 mm a hrúbkou približne 3,1 mm) balené v blistri Alu/PVC (30 tabliet).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>.