

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kolhicin AGEPHA Pharma 0,5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 0,5 mg kolhicina.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 88,87 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele do rahlo rumene, okrogle, bikonveksne tablete z vtisnjeno oznako „L1“ na eni strani in brez oznake na drugi strani (s premerom približno 6,0 mm in debelino približno 3,1 mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kolhicin AGEPHA Pharma je indicirano za sekundarno preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih, pri katerih je koronarna bolezen stabilna vsaj šest mesecev.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek je 0,5 mg kolhicina enkrat na dan. Največji dnevni odmerek je 0,5 mg.

Priporočenega največjega odmerka se ne sme preseči. Začetni klinični znaki takega prevelikega odmerjanja so prebavne motnje, kot so driska, navzea in bruhanje (glejte poglavje 4.4).

Če bolnik pozabi vzeti odmerek kolhicina, ga mora vzeti čim prej, nato pa mora preiti na običajni razpored odmerjanja. Če bolnik izpusti odmerek, naslednjega odmerka ne sme podvojiti.

Trajanje zdravljenja

Kolhicin se lahko varno uporablja 28 mesecev.

Starejše osebe

Prilagajanje odmerka ni potrebno. Klinične študije so vključevale starejše bolnike (≥ 65 let), vendar so bili zelo stari bolniki (≥ 75 let) premalo zastopani. Razpoložljivi dokazi ne kažejo klinično pomembne razlike v varnosti ali učinkovitosti, povezane s starostjo. Ker so okvara ledvic, pridružene bolezni in sočasna zdravila pri starejših bolnikih pogostejši, je treba kolhicin pri tej populaciji uporabljati previdno.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago zmanjšanim delovanjem (oGF 60–89 ml/min) ali normalnim delovanjem ledvic (oGF ≥ 90 ml/min) odmerka ni treba prilagajati.

Pri bolnikih z blago do zmerno zmanjšanim delovanjem ledvic z oGF ≥ 50 ml/min je treba skrbno spremljati pojav neželenih učinkov kolhicina. Pri bolnikih z okvaro ledvic (oGF < 50 ml/min) pa je kolhicin kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Bolnike z okvaro jeter je treba skrbno spremljati glede pojava neželenih učinkov kolhicina. Kolhicin je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu).

Pediatrična populacija

Kolhicin ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo sekundarnega preprečevanja aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih, pri katerih je koronarna bolezen stabilna vsaj šest mesecev.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Tableto je treba pogoltniti s kozarcem vode.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A4 ali zaviralci P-glikoproteina.
- Bolniki z obstoječimi krvnimi diskrazijami.
- Bolniki z okvaro ledvic (oGF < 50 ml/min).
- Bolniki s hudo okvaro jeter.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pomembno opozorilo

Kolhicin ima ozek terapevtski indeks, zaradi katerega obstaja veliko tveganje za hudo preveliko odmerjanje. Največjega priporočenega odmerka se ne sme preseči. Začetni klinični znaki takega prevelikega odmerjanja so prebavne motnje, kot so driska, navzea in bruhanje. Odvisno od prejetega odmerka lahko pride do večorganske odpovedi, ki vpliva na različne sisteme, vključno z respiratornim, srčno-žilnim, hematološkim in živčnim sistemom. Bolnike je treba opozoriti na te znake morebitnega prevelikega odmerjanja, ki se lahko pojavijo tudi ob neupoštevanju medsebojnega delovanja zdravil. V tem primeru je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prenehanju zdravljenja. Glejte poglavja 4.4, 4.5, 4.8 in 4.9 tega povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Zdravilo je treba pred uporabo in po njej shranjevati zunaj dosega drugih oseb.

Srčno-žilni sistem

Klinični podatki o učinkovitosti in varnosti ne podpirajo uporabe kolhicina pri bolnikih s srčnim popuščanjem razreda III ali IV po klasifikaciji New York Heart Association (NYHA) in iztisnim deležem levega prekata (LVEF – left ventricular ejection fraction), manjšim od 35 %. Pri odločanju glede zdravljenja s kolhicinom pri tej populaciji je zato potrebna previdnost. Zdravstveni delavci morajo skrbno oceniti morebitne koristi in tveganja za vsak primer posebej. Za informacije o drugih populacijah, izključenih iz študije LoDoCo2, glejte poglavje 5.1.

Krvne diskrazije

Kolhicin lahko povzroči mielosupresijo, levkopenijo, granulocitopenijo, trombocitopenijo, pancitopenijo in aplastično anemijo, ki so lahko življenjsko ogrožajoče ali smrtne (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Gastrointestinalni simptomi so pogosto prvi znak toksičnosti kolhicina, zato je treba ob pojavu novih simptomov oceniti toksičnost. Sočasna uporaba zdravil, ki zmanjšujejo presnovo kolhicina, ali prisotnost okvare jeter ali ledvic povečata tveganje za nastanek krvnih diskrazij.

Uporaba kolhicina pri bolnikih z obstoječimi krvnimi diskrazijami, okvaro ledvic (oGF < 50 ml/min) ali hudo disfunkcijo jeter ter sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 ali P-glikoproteina sta kontraindicirani (glejte poglavje 4.3). Sočasni uporabi zmernih zaviralcev CYP3A4 s kolhicinom se je treba izogibati pri bolnikih z dejavniki tveganja za povečano sistemsko izpostavljenost kolhicinu (glejte poglavje 4.5). Bolnike s kakršno koli stopnjo okvare ledvic in jeter je treba spremljati glede znakov toksičnosti kolhicina.

Živčno-mišična toksičnost

Kolhicin lahko povzroči živčno-mišično toksičnost in rabdomiolizo. Sočasna uporaba zdravil, ki zmanjšujejo presnovo kolhicina, ali prisotnost okvare jeter ali ledvic povečata tveganje za razvoj živčno-mišične toksičnosti.

Če se pri bolniku pojavijo znaki živčno-mišične toksičnosti, je treba kolhicin ukiniti ter ustrezno proučiti in zdraviti druge vzroke. Sočasna uporaba kolhicina in zaviralcev reduktaze HMG CoA, kot so atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin in druga zdravila za zniževanje ravni lipidov, gemfibrozil, fibrati in digoksin, lahko okrepi pojav miopatije (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih s katero koli stopnjo okvare ledvic je treba skrbno spremljati neželene učinke kolhicina. Znano je, da se kolhicin izloča skozi ledvice, prisotnost zmerne do hude okvare ledvic pa je povezana s toksičnostjo kolhicina. Izločanje kolhicina in njegovih presnovkov v urin je pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic lahko zmanjšano.

Pri bolnikih s katero koli stopnjo okvare jeter je treba skrbno spremljati neželene učinke kolhicina. Kolhicin se presnavlja predvsem v jetrih, huda okvara jeter pa je povezana s toksičnostjo kolhicina. Pri bolnikih s kronično okvaro jeter se lahko izločanje skozi jetra pomembno zmanjša, razpolovni čas v plazmi pa podaljša.

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Glede na mehanizem delovanja kolhicina (glejte poglavje 5.3) morajo ženske v rodni dobi med jemanjem kolhicina in do enega meseca po koncu zdravljenja uporabljati zelo učinkovito kontracepcijsko metodo. Bolniki moškega spola med zdravljenjem s kolhicinom in do tri mesece po zadnjem odmerku zdravljenja ne smejo spočeti otroka.

Ženskam, ki uporabljajo peroralna kontracepcijska sredstva, je treba kolhicin predpisovati previdno ter jih opazovati glede neželenih učinkov.

Na podlagi nekliničnih ugotovitev o škodljivem vplivu na razmnoževanje in mehanizma delovanja kolhicina so med zdravljenjem priporočene ustrezne kontracepcijske metode (glejte poglavje 4.6).

Pomožna snov (laktoza)

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Resno medsebojno delovanje z zdravili

Sočasna uporaba kolhicina z močnimi zaviralci P-gp in/ali močnimi zaviralci CYP3A4 bo povečala izpostavljenost kolhicinu, kar lahko povzroči s kolhicinom povzročeno toksičnost, vključno s smrtnimi primeri. Takšna sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.5, preglednica 1).

Študije medsebojnega delovanja kolhicina z drugimi zdravili niso bile izvedene, vendar so v nadaljevanju predstavljeni podatki in informacije iz javno dostopnih virov o možnem medsebojnem delovanju kolhicina z drugimi zdravili. Kolhicin je substrat izločevalnega prenašalca P-glikoproteina (P-gp). Izmed encimov citokroma P450, ki so jih preskušali, je imel glavno vlogo pri presnovi kolhicina zaviralec CYP3A4. Če se kolhicin daje skupaj z zdravili, ki zavirajo P-gp, od katerih večina zavira tudi CYP3A4, je verjetno, da se bodo koncentracije kolhicina povečale.

Zdravniki morajo zagotoviti, da so bolniki primerni kandidati za zdravljenje s kolhicinom, ter biti pozorni na znake in simptome toksičnosti, povezane s povečano izpostavljenostjo kolhicinu, ki je posledica medsebojnega delovanja zdravil. Znake in simptome toksičnosti kolhicina je treba takoj oceniti in ob sumu na toksičnost razmisliti o prekinitvi ali prenehanju zdravljenja s kolhicinom.

Zdravila, navedena v spodnji preglednici 1, temeljijo bodisi na poročilih ali študijah primerov medsebojnega delovanja zdravil bodisi na morebitnem medsebojnem delovanju zaradi pričakovanega obsega in resnosti medsebojnega delovanja (tj. zdravila, ki so opredeljena kot kontraindicirana).

Preglednica 1 Ugotovljeno ali morebitno medsebojno delovanje z zdravili

Razred sočasno uporabljenih zdravil ali sočasno jemanje hrane	Opaženi in pričakovani izid	Klinični komentar
Močni zaviralci CYP3A4: atazanavir, klaritromicin, darunavir/ritonavir, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicin, tipranavir/ritonavir	Opazili so pomembno zvišanje ravni kolhicina v plazmi. Pri klaritromicinu, ki je močan zaviralec CYP3A4, so poročali o toksičnosti kolhicina s smrtnim izidom. Podobno je znatno zvišanje ravni kolhicina v plazmi mogoče pričakovati tudi pri drugih močnih zaviralcih CYP3A4.	Sočasna uporaba kolhicina in močnih zaviralcev CYP3A4 je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Zmerni zaviralci CYP3A4: amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicin, flukonazol, fosamprenavir (predzdravilo amprenavirja), sok grenivke, verapamil	Opazili so znatno povečanje koncentracije kolhicina v plazmi. Pri uporabi diltiazema in verapamila so poročali o živčno-mišični toksičnosti.	Pretehtati je treba morebitne koristi in tveganja ter bolnike skrbno spremljati glede morebitnih znakov ali simptomov toksičnosti. Pri starejših bolnikih in bolnikih z zmerno okvaro ledvic ali jeter se izogibajte sočasni uporabi kolhicina z zmernimi zaviralci CYP3A4.
Močni zaviralci P-gp: ciklosporin, ranolazin	Opazili so pomembno zvišanje ravni kolhicina v plazmi. Pri ciklosporinu, zaviralcu P-gp, so poročali o smrtni toksičnosti kolhicina. Podobno pomembno zvišanje ravni kolhicina v plazmi se pričakuje tudi pri drugih zaviralcih P-gp.	Sočasna uporaba kolhicina in močnih zaviralcev P-gp je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Zaviralci reduktaze HMG-CoA: atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin	Farmakokinetično in/ali farmakodinamično medsebojno delovanje: dodatek enega zdravila k stabilnemu dolgoročnemu režimu dajanja drugega zdravila povzroči miopatijo in rabdomiolizo (vključno s smrtnimi izidi)	Bolnike je treba skrbno spremljati glede kakršnih koli znakov ali simptomov bolečine v mišicah, občutljivosti ali šibkosti, zlasti med začetnim zdravljenjem; spremljanje vrednosti CPK (kreatin-fosfokinaze) ne bo nujno preprečilo pojava hude miopatije.
Druga zdravila za zniževanje ravni lipidov: fibrati, gemfibrozil		
Digitalisovi glikozidi: digoksin		

Zdravilo skupaj s hrano in pijačo

Bolnikom je treba svetovati, naj se izogibajo uporabi grenivk ali grenivkega soka skupaj s kolhicinom, saj lahko to povzroči večjo izpostavljenost kolhicinu.

Peroralna kontracepcijska sredstva

Kolhicin lahko medsebojno deluje s peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, kot sta noretindron/etinilestradiol, in lahko povzroči neželene učinke, kot so driska, navzea, bolečine v

zgornjem delu trebuha, hladen pot itd. Ženskam, ki uporabljajo peroralna kontracepcijska sredstva, je treba kolhicin predpisovati previdno in jih opazovati glede neželenih učinkov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Na podlagi mehanizma delovanja kolhicina, ki moti polimerizacijo mikrotubulov in delitev celic, lahko kolhicin negativno vpliva na gametogenezo (glejte poglavje 5.3).

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s kolhicinom in še najmanj en mesec po prenehanju zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Bolniki moškega spola med zdravljenjem s kolhicinom in še vsaj tri mesece po prenehanju zdravljenja ne smejo spočeti otroka.

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale, da je kolhicin embriotoksičen in teratogen, kar je skladno z njegovim farmakološkim delovanjem, vključno z učinki na segregacijo kromosomov in delitev celic (glejte poglavje 5.3).

Razpoložljivi podatki iz literature pri ljudeh, ki izhajajo predvsem iz dolgotrajne uporabe kolhicina pri družinski mediteranski vročici in drugih vnetnih boleznih, niso pokazali povečanega tveganja za večje prirojene malformacije, splav ali neželene izide nosečnosti, kadar se kolhicin uporablja v terapevtskih odmerkih. Vendar je podatkov pri nosečnicah z ishemično srčno-žilno boleznijo malo.

Iz previdnostnih razlogov se kolhicin med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje.

Dojenje

Kolhicin se izloča v materino mleko. Dojeni otrok lahko prejme do približno 10 % odmerka, prilagojenega glede na telesno maso matere.

Na podlagi razpoložljivih objavljenih podatkov ne poročajo o neželenih učinkih pri dojenih otrocih, izpostavljenih kolhicinu. Vendar glede na farmakološko delovanje kolhicina tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s kolhicinom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Študije na živalih so pokazale, da lahko kolhicin zmanjša plodnost pri samcih in samicah, vključno z učinki na spermatogenezo in oogenezo (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Kolhicin nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki kolhicina so bolezni prebavil. To so pogosto prvi znaki toksičnosti in lahko kažejo na to, da je treba zdravljenje prekiniti. Ti neželeni učinki vključujejo drisko, navzeo, bruhanje in bolečine ali krče v trebuhu.

Poročila o uporabi kolhicina v preteklosti kažejo, da povzroča živčno-mišično toksičnost, ki se lahko kaže kot bolečine v mišicah ali oslabelost mišic (glejte poglavje 4.4). Resni znaki toksičnosti, povezani s kolhicinom, vključujejo mielosupresijo, diseminirano intravaskularno koagulacijo in okvaro ledvic, jeter, obtočil in osrednjega živčnega sistema.

Seznam neželenih učinkov

Pri uporabi kolhicina za dolgotrajno zdravljenje pri drugih indikacijah so poročali o naslednjih neželenih učinkih, navedenih po organskih sistemih in pogostnosti.

Pogostnosti so neznane, razen če so navedene pod eno od naslednjih razvrstitev:

Zelo pogosti: ($\geq 1/10$)

Pogosti: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni: ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

Redki: ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)

Zelo redki: ($< 1/10\,000$)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Okužbe in infestacije	Občasni	pljučnica
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Neznano	nevtropenija
	Neznano	levkopenija
	Neznano	trombocitopenija
	Neznano	pancitopenija/zavrtje kostnega mozga
Žilne bolezni	Občasni	intrakranialna krvavitev
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	driska
	Zelo pogosti	navzea
	Pogosti	bruhanje
	Pogosti	bolečine v trebuhu/nelagodje v trebuhu
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Občasni	zvišane vrednosti transaminaz
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Redki	bolečina v mišicah
	Neznano	miopatija
	Neznano	rabdomioliza

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Akutno preveliko odmerjanje, ki presega 0,5 mg/kg (35 mg za povprečno odraslo osebo s telesno maso 70 kg), je običajno smrtno. O smrtnih primerih so poročali že pri odmerku 7 mg.

Simptomi prevelikega odmerjanja

Zastrupitev s kolhicinom poteka v treh zaporednih in običajno prekrivajočih se fazah. Prva stopnja akutne toksičnosti kolhicina se običajno pojavi v 24 urah po zaužitju in vključuje gastrointestinalne simptome, kot so bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje in driska, ter znatno izgubo tekočine, kar povzroči zmanjšanje volumna. Lahko se pojavi tudi periferna levkocitoza. Druga faza nastopi od 24 do 72 ur po zaužitju, zanjo pa je značilna večorganska odpoved. Smrt je običajno posledica respiratorne depresije in srčno-žilnega kolapsa. Okrevanje lahko spremlja ponovitev levkocitoze približno en teden po prvotnem zaužitju.

Zdravljenje

Specifični antidot ni znan. V 1–2 urah po zaužitju je treba poskusiti odstraniti toksine z izpiranjem želodca, ki mu sledi uporaba aktivnega oglja. Kolhicin se s hemodializo ne odstrani učinkovito.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje protina, zdravila brez vpliva na metabolizem sečne kisline, oznaka ATC: M04AC01

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja kolhicina pri preprečevanju večjih srčno-žilnih dogodkov ni znan. Kolhicin naj bi deloval proti vnetnemu odzivu, in sicer tako, da morda zavira migracijo granulocitov na vneto območje in medsebojno deluje z mikrotubuli, kar lahko skupaj prispeva k preprečevanju srčno-žilnih dogodkov.

Kolhicin je protivnetno zdravilo, ki zavira polimerizacijo mikrotubulov in uravnava vnetne poti, ki so vključene v aterosklerozo, vključno z aktivacijo nevtrofilcev in inflammasoma NLRP3. Kolhicin s temi mehanizmi zmanjša vnetje žil, ki kljub optimalnemu standardnemu zdravljenju prispeva k preostalemu srčno-žilnemu tveganju.

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamika kolhicina pri preprečevanju ishemičnih srčno-žilnih dogodkov ni v celoti pojasnjena, vendar so na več živalskih modelih *in vivo* dokazali, da ima kolhicin kardioprotektivne, protivnetne in aterosklerotične učinke ter lahko stabilizira aterosklerotične plake z zmanjšanjem vnetne aktivnosti in obremenitve s plaki. Pri bolnikih po akutnem koronarnem sindromu so opazili ugodne učinke dnevnega zdravljenja s kolhicinom v odmerku 0,5 mg na spreminjanje plakov, ki so neodvisni od znatnega znižanja ravni lipoproteina majhne gostote ali intenzifikacije odmerka statina v velikih odmerkih. Ugotovljeni farmakodinamični učinek (npr. učinek na presnovo sečne kisline) se pri priporočenem odmerjanju tega zdravila ne pojavi.

Klinična učinkovitost in varnost

Študija LoDoCo2 (ACTRN12614000093684) je bila randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano multicentrično preskušanje pri bolnikih s kronično, stabilno koronarno arterijsko boleznijo (KAB). Vključenih je bilo skupno 5 522 bolnikov, pri čemer je bilo v skupino, ki je prejela kolhicin, vključenih 2 762 bolnikov, v skupino, ki je prejela placebo, pa 2 760 bolnikov, mediana spremljanja pa je znašala 28,6 meseca.

Bolniki so v randomizirano fazo vstopili šele po končanem 30-dnevnom odprtem uvajalnem obdobju s kolhicinom v majhnem odmerku, med katerim so bili bolniki z intoleranco na kolhicin izključeni iz randomizacije. Bolniki so morali biti sposobni prenašati kolhicin ves čas pred randomizacijo pred vstopom v študijo.

Primerni bolniki so bili odrasli z dokumentirano koronarno arterijsko boleznijo, dokazano z invazivno koronarno angiografijo, koronarno angiografijo z računalniško tomografijo ali oceno kalcifikacije koronarnih arterij, ki znaša vsaj 400 Agatstonovih enot, ki so bili klinično stabilni vsaj šest mesecev. Bolniki z zmerno do hudo okvaro ledvic, hudim srčnim popuščanjem, hudo boleznijo srčnih zaklopk ali znano intoleranco na kolhicin so bili izključeni.

Izhodiščne značilnosti so bile med zdravljenima skupinama na splošno uravnotežene. Povprečna starost študijske populacije je bila približno 66 let, večina bolnikov pa je bila moških. Večina udeležencev je imela ugotovljene dejavnike srčno-žilnega tveganja in je prejela standardno sekundarno preventivno zdravljenje, vključno z zdravili za zniževanje ravni lipidov in antiagregacijskim zdravljenjem.

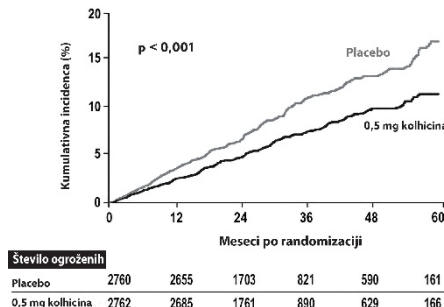
Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil čas do prvega pojava kompozita srčno-žilne smrti, spontanega miokardnega infarkta, ishemične možganske kapi ali koronarne revaskularizacije, ki jo povzroča ishemija.

Zdravljenje s kolhicinom je v primerjavi s placebom pomembno zmanjšalo tveganje za primarni sestavljeni srčno-žilni opazovani dogodek (razmerje ogroženosti [HR] 0,69; 95-% interval zaupanja [IZ] 0,57–0,83; $p < 0,001$), kar ustreza približno 31-% znižanju relativnega tveganja.

Za razlago rezultatov učinkovitosti velja več omejitev. V študiji LoDoCo2 so bolniki vstopili v randomizirano fazo šele po zaključku 30-dnevnega odprtega uvajalnega obdobja s kolhicinom, med katerim so bili bolniki z zgodnjo intoleranco izključeni. Iz študijske populacije so bili izključeni bolniki z zmerno do hudo okvaro ledvic, hudim srčnim popuščanjem in drugimi stanji z visokim tveganjem, kar lahko omejuje uporabnost rezultatov za te populacije. Pri ugotavljanju dogodkov so bili osredotočeni na vnaprej določene srčno-žilne izide, zbiranje podatkov o varnosti, ki ni bila povezana s srčno-žilnimi boleznimi, pa je bilo omejeno.

Na voljo so podporni dokazi iz dodatnih randomiziranih študij in podatki iz metaanaliz o aterosklerotični srčno-žilni bolezni. Vendar so rezultati iz srčno-žilnih preskušanj raznoliki, razlike se kažejo zlasti med stabilno koronarno boleznijo in akutnim miokardnim infarktom. V velikem randomiziranem preskušanju CLEAR SYNERGY/OASIS-9 pri bolnikih, zdravljenih kmalu po akutnem miokardnem infarktu, kolhicin ni pomembno zmanjšal primarnega sestavljenega srčno-žilnega opazovanega dogodka. Razlaga te študije se razlikuje od stabilnih preskušanj koronarne arterijske bolezni zaradi razlik v populaciji, časa začetka po akutni miokardnem infarktu, osnovnega akutnega intervencijskega zdravljenja, upoštevanja navodil in izvedbe preskušanja med pandemijo covid-19.

Klinična korist kolhicina je bila zato ugotovljena predvsem pri bolnikih s stabilno koronarno arterijsko boleznijo.



Slika 1: Kumulativna incidenca primarnega opazovanega dogodka v študiji LoDoCo2

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične študije so bile izvedene pri zdravih moških, starih od 18 do 45 let, z ITM 18,50–30,00 kg/m² (N = 55 na študijo) na tešče in na poln želodec.

Absorpcija

Po peroralnem jemanju kolhicin vstopi v enterohepatični obtok. Pri zdravih odraslih se kolhicin absorbira, če se daje peroralno, pri čemer doseže povprečno vrednost $C_{\max}$ 2,1 ng/ml v približno eni uri po enkratnem odmerku, ki se da na tešče.

Povprečna absolutna biološka uporabnost kolhicina je približno 45 %.

Učinek hrane

V študiji biološke uporabnosti, kjer je bil kolhicin uporabljen sočasno ali po zaužitju obroka z visoko vsebnostjo maščob in kalorij, rezultati niso pokazali pomembnega vpliva hrane na biološko uporabnost. Kolhicin se lahko daje s hrano ali brez nje.

Povprečna najvišja plazemska koncentracija kolhicina v pogojih po obroku je znašala 1,8 ng/ml, dosežena pa je bila približno po 1,75 ure.

Porazdelitev

Povprečni navidezni volumen porazdelitve pri zdravih prostovoljcih znaša približno 1300 l. Vezava kolhicina na beljakovine v serumu je $39 \pm 5 \%$, predvsem na albumin, ne glede na koncentracijo. Po ponovni absorpciji se hitro izloči iz plazme in porazdeli v različna tkiva. Kolhicin je v visokih koncentracijah prisoten v levkocitih, ledvicah, jetrih in vranici. Kolhicin prehaja skozi posteljico. Izloča se tudi v materino mleko. Prehaja lahko tudi skozi krvno-možgansko pregrado in se kopiči v možganih, ki vsebujejo veliko količino tubulina.

Biotransformacija

Kolhicin se demetilira v dva primarna presnovka, 2-O-demetilkolhicin in 3-O-demetilkolhicin (2- oziroma 3-DMC) in en manjši presnovek, 10-O-demetilkolhicin (znan tudi kot kolhicin). Študije in vitro, v katerih so bili uporabljeni človeški jetrni mikrosomi, so pokazale, da pri presnovi kolhicina v 2- in 3-DMC sodeluje CYP3A4. Ravni teh presnovkov v plazmi predstavljajo (manj kot 5 % matične učinkovine).

Izločanje

Pri zdravih prostovoljcih ($n = 12$) se je 40 do 65 % peroralno danega odmerka 1 mg kolhicina izločilo nespremenjenega z urinom. Predvideva se tudi, da imata vlogo pri izločanju kolhicina tudi enterohepatični obtok in izločanje z žolčem. Po enkratnem peroralnem odmerku 0,5 mg dnevno je povprečni učinkoviti razpolovni čas pri zdravih prostovoljcih 19 ur. Kolhicin je substrat P-gp. Kolhicin se ne odstranjuje s hemodializo.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare ledvic ni bila izvedena nobena namenska farmakokinetična študija s kolhicinom. V objavljenem poročilu je opisana razporeditev kolhicina (1 mg) pri mladih odraslih moških in ženskah z družinsko mediteransko vročico, ki so imeli normalno delovanje ledvic ali končno ledvično odpoved, zaradi katere so potrebovali dializo. Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (ESRD – end-stage renal disease) je bil očistek kolhicina za 75 % manjši (0,17 v primerjavi z 0,73 l/h/kg), razpolovni čas izločanja iz plazme (18,8 ure v primerjavi s 4,4 ure) pa je bil v primerjavi z bolniki z družinsko mediteransko vročico in normalnim delovanjem ledvic podaljšan. V drugi študiji je osem zdravih preskušancev z normalnim delovanjem ledvic, osem preskušancev z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic in osem preskušancev s končno ledvično odpovedjo prejelo enkratni 0,6 mg odmerek kolhicina, preden so prejeli hemodializo in ponovno takoj zatem. Rezultati so pokazali, da je bila izpostavljenost kolhicinu pri osebah z normalnim delovanjem ledvic, blago okvaro ali končno ledvično odpovedjo pred in med hemodializo (24,7–31,7 ng h/ml) podobna, vendar je bila pri osebah z zmerno ali hudo okvaro ledvic (48,9 oziroma 48,0 ng h/ml) do dvakrat večja. V dializatu so zaznali zelo majhno količino kolhicina (povprečno 5,2 %).

Okvara jeter

Pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare jeter ni bila izvedena nobena namenska farmakokinetična študija s kolhicinom. Objavljena poročila o farmakokinetiki intravenskega kolhicina pri bolnikih s hudo kronično okvaro jeter ter bolnikih z alkoholno ali primarno biliarno cirozo in normalnim delovanjem ledvic kažejo na velike razlike med bolniki. Pri nekaterih preskušancih z blago do zmerno cirozo se očistek kolhicina znatno zmanjša, razpolovni čas v plazmi pa podaljša v primerjavi z zdravimi osebami. Pri preskušancih s primarno žolčno cirozo niso opazili doslednih trendov. Za bolnike s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) farmakokinetični podatki niso na voljo.

Pediatrska populacija

Farmakokinetični podatki pri otrocih niso na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksičnost

S kolhicinom sicer niso bile opravljene nobene splošne toksikološke študije, vendar niso bili ugotovljeni nobeni posebni farmakološki pomisleki glede varnosti, razen tistih, ki jih je mogoče pripisati znanim farmakodinamičnim lastnostim kolhicina. Vsako preveliko odmerjanje kolhicina je potencialno smrtno. V študijah toksičnosti pri ponovljenih odmerkih so opazili neželene učinke, odvisne od odmerka, predvsem pri tkivih s hitro proliferacijo, vključno z prebavnim traktom, kostnim mozgom, limfatičnim tkivom in reproduktivnimi organi, pri čemer so poročali o občutljivosti pri posameznih vrstah.

Kancerogenost

Na podlagi rezultatov dvehletnih študij pri miših in podganah za kolhicin niso našli nobenih dokazov o kancerogenem potencialu pri peroralnih odmerkih do 3 mg/kg/dan pri miših in 2 mg/kg/dan pri podganah, kar ustreza izpostavljenosti, ki je približno 29- in 38-krat večja od priporočenega odmerka za človeka 0,5 mg na osnovi mg/m².

Genotoksičnost

Test mutagenosti kolhicina v bakterijskem testu reverzних mutacij je bil negativen. Pri testu kromosomskih aberacij v gojenih človeških belih krvnih celicah je zdravljenje s kolhicinom povzročilo tvorbo mikronukleusov. Ker so objavljene študije pokazale, da kolhicin zaradi mitotskega nerazdvajanja sproži aneuploidnost brez strukturnih sprememb DNK, se kolhicin ne šteje za klastogenega, čeprav nastajajo mikronukleusi.

Reproduktivna in razvojna toksičnost:

Objavljene predklinične študije so pokazale, da s kolhicinom povzročena motnja nastajanja mikrotubulov vpliva na mejozo in mitozo. Iz študij plodnosti so poročali tudi o nenormalni morfologiji sperme in znižanju številu semenčic pri samcih ter o motnjah v penetraciji sperme, drugi mejotski delitvi in normalni cepitvi pri samicah, kadar so bile izpostavljene kolhicinu. Poleg tega objavljene študije na živalih kažejo, da kolhicin pri izpostavljenosti v kliničnem terapevtskem razponu ali nad njim povzroča embriotoksičnost in spremenjen postnatalni razvoj.

Kolhicin ovira tvorbo mikrotubulov in delovanje vretena med mitozo, kar zavira delitev celic. V študijah na živalih je bil kolhicin embriotoksičen in teratogen ter je povzročil aneuploidnost, kromosomske nepravilnosti in slabši razvoj zarodka. Pri samcih in samicah so bili opaženi neželeni učinki na plodnost, vključno z motnjo spermatogeneze, dozorevanja oocitov in implantacije. Ti učinki so bili odvisni od odmerka in povezani s časom izpostavljenosti. Pri ljudeh so med zdravljenjem s kolhicinom poročali o primerih reverzibilne oligospermije in azoospermije. Vzročna povezava ni bila dokončno dokazana.

Čeprav te ugotovitve vzbujajo teoretični pomislek o reproduktivni toksičnosti pri ljudeh, obsežne klinične izkušnje s kolhicinom v terapevtskih odmerkih niso pokazale doslednega signala o povečanem tveganju za prirojene malformacije ali trajno neplodnost. Kljub temu se zaradi mehanizma delovanja in predkliničnih izsledkov iz previdnosti priporoča uporaba kontracepcijskih metod (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
želatina
krompirjev škrob
smukec
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omot iz aluminija/PVC (30 tablet).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2048/001

9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI)
ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO
UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Zložljiva embalaža****1. IME ZDRAVILA**

Kolhicin AGEPHA Pharma 0,5 mg tablete
kolhicin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 0,5 mg kolhicina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

laktoza monohidrat, želatina, krompirjev škrob, smukec, magnezijev stearat

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tablete
30 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2048/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kolhicin AGEPHA Pharma

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

--

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

Pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Kolhicin AGEPHA Pharma 0,5 mg tablete
kolhicin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

AGEPHA Pharma s.r.o.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGO

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo Navodilo za uporabo

Kolhicin AGEPHA Pharma 0,5 mg tablete

kolhicin

Pomembno opozorilo!

Pojav driske (tekočega blata več kot trikrat na dan) med zdravljenjem, ki jo lahko spremljata slabost in bruhanje, ni pa nujno, je lahko prvi znak prevelikega odmerjanja, ki je lahko resno. Če opazite te znake, se nemudoma posvetujte z zdravnikom, ki lahko zmanjša odmerek ali začasno prekine zdravljenje s kolhicinom. Ne prekoračite priporočenega odmerka. Preveliko odmerjanje lahko povzroči resno, bolečo in nepopravljivo zastrupitev.

Glejte poglavja 2, 3 in 4 tega navodila za uporabo.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Kolhicin AGEPHA Pharma in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Kolhicin AGEPHA Pharma
3. Kako jemati zdravilo Kolhicin AGEPHA Pharma
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Kolhicin AGEPHA Pharma
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Kolhicin AGEPHA Pharma in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Kolhicin AGEPHA Pharma vsebuje kolhicin, ki se uporablja pri odraslih s stabilno srčno boleznijo (stabilno vsaj šest mesecev), ki jo povzroča zoženje ali zapora krvnih žil, ki oskrbujejo srčno mišico (koronarna srčna bolezen), za zmanjšanje tveganja za:

- srčni infarkt;
- možgansko kap, ki je posledica zapore dotoka krvi v določen del možganov (ishemična možganska kap);
- potrebo po postopkih za ponovno vzpostavitev pretoka krvi v srce, če zmanjšana oskrba srčne mišice s kisikom povzroča simptome (revaskularizacija koronarnih žil zaradi ishemije);
- smrt zaradi bolezni srca ali krvnih žil.

Uporablja se skupaj s standardnimi terapijami.

Način delovanja učinkovine zdravila Kolhicin AGEPHA Pharma, kolhicina, ni v celoti znan. Domneva pa se, da zmanjšuje vnetje, in sicer z omejevanjem premikanja nekaterih belih krvnih celic na mesta vnetja in onemogočanjem sproščanja vnetnih snovi v teh celicah. To naj bi preprečilo poškodbe srca in krvnih žil.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Kolhicin AGEPHA Pharma

Ne jemljite zdravila Kolhicin AGEPHA Pharma

- če ste alergični na kolhicin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate hude težave z ledvicami ali jetri;
- če imate bolezen krvi;
- če jemljete določena zdravila, imenovana močni zaviralci CYP3A4 ali zaviralci P-glikoproteina:

- atazanavir, darunavir/ritonavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, tipranavir/ritonavir (*uporabljajo se za zdravljenje okužbe z virusom HIV*);
- itraconazol, ketokonazol (*uporabljata se za zdravljenje glivičnih okužb*);
- klaritromicin, telitromicin (*uporabljata se za zdravljenje bakterijskih okužb*);
- nefazodon (*uporablja se za zdravljenje depresije*);
- ciklosporin (*uporablja se za preprečevanje zavrnitve organov/zdravljenje bolezni imunskega sistema*);
- ranolazin (*uporablja se za zdravljenje bolečine v prsih/angine pectoris*)

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravstvenim delavcem. Jemanje teh zdravil sočasno z zdravilom Kolhicin AGEPHA Pharma lahko povzroči, da je raven kolhicina v vašem telesu previsoka, kar lahko povzroči življenjsko nevarne neželene učinke ali smrt.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Kolhicin AGEPHA Pharma se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če za vas velja eno ali več od naslednjega:

- imate težave z jetri ali ledvicami;
- imate težave z želodcem in črevesjem (prebavili);
- imate hudo krvno bolezen.

Zdravilo Kolhicin AGEPHA Pharma lahko zmanjša delovanje kostnega mozga (mielosupresija), kar povzroči nizke ravni krvnih celic, vključno z belimi krvnimi celicami (levkopenija), belimi krvnimi celicami, znanimi kot granulociti (granulocitopenija), krvnimi ploščicami, tj. sestavinami, ki pomagajo pri strjevanju krvi (trombocitopenija), vsemi vrstami krvnih celic (pancitopenija), in stanje, pri katerem kostni mozeg ne more proizvajati krvnih celic (aplastična anemija). To je lahko življenjsko nevarno ali smrtno.

Če se pri vas pojavijo kakršne koli težave, ki vplivajo na želodec ali črevesje, nemudoma prenehajte jemati zdravilo Kolhicin AGEPHA Pharma in se takoj posvetujte z zdravnikom, saj so te pogosto prvi znak neželenih učinkov, ki jih povzroča to zdravilo. Med temi so:

- navzea (siljenje na bruhanje);
- bruhanje;
- bolečine v želodcu in
- driska (glejte tudi poglavje 4 „Možni neželeni učinki“);
- če so vam diagnosticirali hudo srčno popuščanje (razreda III ali IV po lestvici New York Heart Association) ali so vam povedali, da je funkcija črpanja vašega srca močno zmanjšana – zdravnik lahko presodi, da zdravilo Kolhicin AGEPHA Pharma za vas ni primerno.

Zdravilo Kolhicin AGEPHA Pharma lahko povzroči neželene učinke, ki prizadenejo živce in mišice (živčno-mišični učinki), in razgradnjo mišic, ki pogosto povzroči okvaro ledvic (rabdomioliza). Bolniki se morajo posvetovati z zdravnikom, če se pri njih pojavijo ustrezni simptomi, kot so bolečine v mišicah, občutljivost, temno obarvan urin.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Kolhicin AGEPHA Pharma se ne sme uporabljati pri otrocih ali mladostnikih.

Druga zdravila in zdravilo Kolhicin AGEPHA Pharma

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Naslednja zdravila lahko povečajo tveganje za neželene učinke pri uporabi zdravila Kolhicin AGEPHA Pharma, tako da povečajo količino zdravila Kolhicin AGEPHA Pharma v krvi:

- amprenavir, fosamprenavir (predzdravilo amprenavirja) (*uporabljata se za zdravljenje okužbe z virusom HIV*);
- aprepitant (*uporablja se za zdravljenje slabosti in bruhanja*);

- diltiazem, verapamil (*uporabljata se za zdravljenje visokega krvnega tlaka*);
- eritromicin (*uporablja se za zdravljenje bakterijskih okužb*);
- flukonazol (*uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb*);
- atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin (*uporabljajo se za zdravljenje visoke vrednosti holesterola*);
- fibrati, gemfibrozil (*uporabljajo za zdravljenje visokih vrednosti trigliceridov/holesterola*).
- digoksin (*uporablja se za zdravljenje nerednega srčnega utripa in nenormalnega srčnega ritma*);
- noretindron/etinilestradiol (*uporabljata se kot kontracepcijsko sredstvo za preprečevanje nosečnosti*)

Ne jemljite zdravila Kolhicin AGEPHA Pharma z naslednjimi močnimi zaviralci CYP3A4 in P-gp, saj je uporaba kontraindicirana:

- klaritromicin, telitromicin (*uporabljata se za zdravljenje bakterijskih okužb*);
- itrakonazol, ketokonazol (*uporabljata se za zdravljenje glivičnih okužb*);
- atazanavir, darunavir/ritonavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, tipranavir/ritonavir (*uporabljajo se za zdravljenje okužbe z virusom HIV*);
- ciklosporin (*uporablja se za preprečevanje zavrnitve organov/zdravljenje bolezni imunskega sistema*);
- nefazodon (*uporablja se za zdravljenje depresije*);
- ranolazin (*uporablja se za zdravljenje bolečine v prsih/angine pectoris*).

Zdravilo Kolhicin AGEPHA Pharma skupaj s hrano in pijačo

Med jemanjem zdravila Kolhicin AGEPHA Pharma se izogibajte uživanju grenivk ali pitju grenivkega soka. To lahko poveča možnosti za resne neželene učinke.

Ženske v rodni dobi in moški

To zdravilo vpliva na delitev celic in lahko v primeru zanositve v času zdravljenja vpliva na nerojenega otroka. Zato morajo ženske v rodni dobi med jemanjem zdravila Kolhicin AGEPHA Pharma in še vsaj en mesec po prenehanju zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo. Bolniki moškega spola med zdravljenjem s kolhicinom in še vsaj tri mesece po njem ne smejo spočeti otroka.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

To zdravilo vpliva na delitev celic in je znano, da pri ljudeh prehaja skozi posteljico. Razpoložljivi podatki ne kažejo tveganja za nerojenega otroka, vendar so v povezavi s kolhicinom poročali o primerih genskih nepravilnosti, vključno z Downovim sindromom, čeprav to tveganje v študijah ni bilo potrjeno. Zato se zdravilo Kolhicin AGEPHA Pharma ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje s kolhicinom.

Dojenje

Učinkovina v zdravilu Kolhicin AGEPHA Pharma, kolhicin, prehaja v materino mleko. Če dojite, se pred jemanjem zdravila Kolhicin AGEPHA Pharma posvetujte z zdravnikom. Zdravnik se bo odločil, ali morate dojenje prekiniti.

Plodnost

Če načrtujete otroka, se pred začetkom jemanja zdravila Kolhicin AGEPHA Pharma o tem posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Kolhicin nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Kolhicin AGEPHA Pharma vsebuje laktozo

Zdravilo Kolhicin AGEPHA Pharma vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo zdravila Kolhicin AGEPHA Pharma posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Kolhicin AGEPHA Pharma

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je 0,5 mg enkrat na dan. Zdravilo Kolhicin AGEPHA Pharma lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Ne spreminjajte odmerka in ne prenehajte jemati zdravila Kolhicin AGEPHA Pharma, ne da bi se prej posvetovali z zdravstvenim delavcem.

Zdravilo Kolhicin AGEPHA Pharma je na voljo v obliki tablet, ki se jemljejo skozi usta.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Kolhicin AGEPHA Pharma, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Kolhicin AGEPHA Pharma, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom ali urgentnim oddelkom najbližje bolnišnice. S seboj vzemite to navodilo in vse preostale tablete, da boste zdravniku lahko pokazali, kaj ste vzeli.

Pri prevelikem odmerku lahko zdravilo Kolhicin AGEPHA Pharma povzroči resne neželene učinke, ki so lahko življenje ogrožajoči. Zgodnji simptomi prevelikega odmerjanja (ki se v povprečju pojavijo po treh urah, lahko pa tudi kasneje) lahko vključujejo siljenje na bruhanje (navzeo), bruhanje, bolečine v želodcu, krvavo drisko in nizek krvni tlak.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Kolhicin AGEPHA Pharma

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste pozabili vzeti odmerek in je skoraj čas za naslednji odmerek, ne vzemite izpuščenega odmerka in nadaljujte s predpisanim režimom odmerjanja.

Izpuščen odmerek vzemite takoj, ko se spomnite, vendar le v primeru, da je do naslednjega odmerka še dovolj časa.

Če ste negotovi, se vedno posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste prenehali jemati zdravilo Kolhicin AGEPHA Pharma

Če nenadoma prenehate jemati to zdravilo, se lahko simptomi, ki ste jih imeli pred začetkom zdravljenja, ponovno pojavijo. Če razmišljate o prenehanju jemanja kolhicina, se vedno posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se pojavijo naslednji neželeni učinki, prenehajte jemati zdravilo Kolhicin AGEPHA Pharma in se takoj posvetujte z zdravnikom ali urgentnim oddelkom najbližje bolnišnice.

Znaki prevelikega odmerka ali resne zastrupitve

Huda ali dolgotrajna driska, siljenje na bruhanje, bruhanje ali bolečine v trebuhu so lahko zgodnji znaki prevelikega odmerjanja kolhicina, ki so lahko resni ali življenje ogrožajoči.

Težave z mišicami

Bolečine v mišicah, občutljivost ali šibkost mišic, zlasti če se tudi slabo počutite, imate zvišano telesno temperaturo ali opazite temen ali rdečkasto rjav urin. To so lahko znaki rabdomiolize (hude razgradnje mišic, ki lahko povzroči poškodbe ledvic).

Bolečina, občutljivost ali šibkost mišic – redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov),

Rabdomioliza - neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi

Simptomi, kot so nenavadne podplutbe ali krvavitve, pogoste okužbe z zvišano telesno temperaturo, boleče grlo ali razjede v ustih, neobičajna utrujenost, bleda koža ali zasoplost. To so lahko znaki resnih težav s krvjo, kot so nizke ravni krvnih celic (vključno z levkopenijo, nevtropenijo, trombocitopenijo, pancitopenijo ali drugimi boleznimi kostnega mozga).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Drugi neželeni učinki

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če opazite katerega koli izmed navedenih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- driska,
- siljenje na bruhanje (navzea),

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- slabost (bruhanje)
- bolečine ali nelagodje v trebuhu.

Občasni (pojavi se lahko pri do 1 od 100 bolnikov)

- okužbe pljuč (pljučnica);
- zvišane vrednosti jetrnih encimov (transaminaz),
- krvavitev znotraj lobanje (znotrajlobanjska krvavitev).

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1 000 bolnikov):

- bolečine v mišicah (mialgija),

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- mišična bolezen (miopatija),
- hude poškodbe mišic (rabdomioliza),
- nizke ravni krvnih celic (vključno z nevtropenijo, levkopenijo, trombocitopenijo, pancitopenijo),
- zavrtje kostnega mozga (zmanjšana tvorba krvnih celic).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Kolhicin AGEPHA Pharma

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se nanaša na zadnji dan v navedenem mesecu.
- Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjne odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Kolhicin AGEPHA Pharma

- Učinkovina je kolhicin. Ena tableta vsebuje 0,5 mg kolhicina.
- Druge pomožne snovi so želatina, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, krompirjev škrob in smukec.

Izgled zdravila Kolhicin AGEPHA Pharma in vsebina pakiranja

Tablete zdravila Kolhicin AGEPHA Pharma so bele do rahlo rumene, okrogle, bikonveksne tablete, z vtisnjeno oznako „L1“ na eni strani in brez oznake na drugi strani (s premerom približno 6,0 mm in debelino približno 3,1 mm), zapakirane v pretisni omot iz aluminija/PVC (30 tablet).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

AGEPHA Pharma s.r.o.

Diaľničná cesta 5

903 01 Senec

Slovaška

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.