

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 0,5 mg kolkicin.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje tablett innehåller 88,87 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vita till något gula, runda, bikonvexa tabletter, präglade med "L1" på ena sidan och släta på den andra (med en diameter på cirka 6,0 mm, med en tjocklek på cirka 3,1 mm).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Colchicine AGEPHA Pharma är avsett för sekundärprevention av aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter med kranskärslssjukdom som varit stabil i minst sex månader.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos är 0,5 mg kolkicin en gång om dagen. Maximal daglig dos är 0,5 mg.

Den rekommenderade maximala dosen får inte överskridas. De första kliniska tecknen på en sådan överdosering är gastrointestinala störningar såsom diarré, illamående och kräkningar (se avsnitt 4.4).

Om patienten missar en dos kolkicin ska den missade dosen tas så snart som möjligt, och patienten ska sedan återgå till det normala doseringsschemat. Om patienten hoppar över en dos ska inte dubbel dos tas nästa gång.

Behandlingslängd

Kolkicin kan användas säkert i 28 månader.

Äldre

Ingen dosjustering behövs. De kliniska studierna omfattade äldre patienter (≥ 65 år), medan mycket gamla patienter (≥ 75 år) var underrepresenterade. Tillgängliga belägg tyder inte på någon kliniskt relevant åldersrelaterad skillnad i säkerhet eller effekt. Eftersom nedsatt njurfunktion, samsjuklighet och samtidiga läkemedel är vanligare hos äldre patienter ska kolkicin användas med försiktighet i denna population.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt (eGFR 60–89 ml/min) eller normal njurfunktion (eGFR ≥ 90 ml/min).

Patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion med eGFR ≥ 50 ml/min bör övervakas noga med avseende på biverkningar av kolkicin. Kolkicin är dock kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR < 50 ml/min) (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion bör övervakas noga med avseende på biverkningar av kolkicin. Kolkicin är kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C).

Pediatrisk population

Kolkicin saknar relevant användning i den pediatrika populationen för indikationen sekundärprevention av aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter med kranskärslssjukdom som varit stabil i minst sex månader.

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletten ska sväljas med ett glas vatten.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Samtidig administrering med starka CYP3A4- eller P-glykoproteinhämmare.
- Patienter med redan befintliga bloddyskrasier.
- Patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR <50 ml/min).
- Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Viktig varning

Kolkicin har ett snävt terapeutiskt index, och är därför förknippad med signifikanta risker för allvarlig överdosering. Den rekommenderade maximala dosen får inte överskridas. De första kliniska tecknen på en sådan överdosering är gastrointestinala störningar såsom diarré, illamående och kräkningar. Beroende på dosen kan en potentiell multipel organsvikt uppstå och påverka olika system, såsom det respiratoriska, kardiovaskulära och hematologiska systemet och nervsystemet. Patienterna bör informeras om dessa tecken på möjlig överdosering, som också kan inträffa om interaktioner ignoreras. I detta fall bör man överväga att minska dosen eller sätta ut behandlingen. Se avsnitt 4.4, 4.5, 4.8 och 4.9 i denna produktresumé.

Läkemedlet måste förvaras utom räckhåll för andra personer både före och efter användning.

Hjärt-kärlsystem

Användning av kolkicin till patienter med hjärtsvikt (New York Heart Association, NYHA, klass III eller IV) och vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF) under 35 procent stöds inte av kliniska effekt- och säkerhetsdata. Därför rekommenderas försiktighet när man överväger behandling med kolkicin i denna population. Hälso- och sjukvårdspersonal bör göra en noggrann bedömning av den potentiella nyttan och riskerna på individuell nivå. För information om andra populationer som är uteslagna från LoDoCo2-studien, se avsnitt 5.1.

Bloddyskrasier

Kolkicin kan orsaka myelosuppression, leukopeni, granulocytopeni, trombocytopeni, pancytopeni och aplastisk anemi som kan vara livshotande eller dödliga (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Gastrointestinala symtom är ofta det första tecknet på kolkicintoxicitet, och nya symtom bör därför föranleda en toxicitetsutvärdering. Samtidig användning av läkemedel som minskar kolkicinmetabolismen, eller förekomsten av nedsatt lever- eller njurfunktion, ökar risken för utveckling av bloddyskrasi.

Användning av kolkicin hos patienter med redan befintliga bloddyskrasier, nedsatt njurfunktion (eGFR < 50 ml/min) eller kraftigt nedsatt leverfunktion och samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare eller P-glykoproteinhämmare är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Samtidig användning av måttliga CYP3A4-hämmare med kolkicin bör undvikas hos patienter med riskfaktorer för ökad systemisk exponering av kolkicin (se avsnitt 4.5). Patienter med någon grad av nedsatt njurfunktion och nedsatt leverfunktion bör övervakas avseende kolkicintoxicitet.

Neuromuskulär toxicitet

Kolkicin kan orsaka neuromuskulär toxicitet och rabdomyolys. Samtidig användning av läkemedel som minskar kolkicinmetabolismen, eller förekomsten av nedsatt lever- eller njurfunktion, ökar risken för utveckling av neuromuskulär toxicitet.

Om en patient utvecklar tecken på neuromuskulär toxicitet ska kolkicin avbrytas, samtidigt som andra orsaker ska undersökas och behandlas på lämpligt sätt. Samtidig användning av kolkicin och HMG CoA-reduktashämmare, såsom atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin och andra lipidsänkande läkemedel, gemfibrozil, fibrater och digoxin kan förstärka utvecklingen av myopati (*se avsnitt 4.5*).

Patienter med någon grad av nedsatt njurfunktion bör övervakas noga med avseende på biverkningar av kolkicin. Det är känt att kolkicin utsöndras via njurarna, och förekomsten av måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion har förknippats med kolkicintoxicitet. Renal clearance av kolkicin och dess metaboliter kan minska hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Patienter med någon grad av nedsatt leverfunktion bör övervakas noga med avseende på biverkningar av kolkicin. Kolkicin metaboliseras främst av levern och kraftigt nedsatt leverfunktion har förknippats med kolkicintoxicitet. Hepatisk clearance kan minskas signifikant, och plasmahalveringstiden kan förlängas hos patienter med kroniskt nedsatt leverfunktion.

Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor

Med tanke på kolkicins verkningsmekanism (*se avsnitt 5.3*) ska fertila kvinnor använda en mycket effektiv preventivmetod medan de får kolkicin och upp till en månad efter behandlingens slut. Manliga patienter ska inte göra en kvinna gravid medan de behandlas med kolkicin och upp till tre månader efter den sista dosen.

Kvinnor som använder orala preventivmedel bör ordineras kolkicin med försiktighet och observeras för biverkningar.

Baserat på icke-kliniska fynd av reproduktionstoxicitet och kolkicins verkningsmekanism rekommenderas användning av lämpliga preventivmedel under behandlingen (*se avsnitt 4.6*).

Hjälpämne (laktos)

Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller malabsorption av glukos-galaktos bör inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Allvarliga läkemedelsinteraktioner

Samtidig administrering av kolkicin med starka P-gp-hämmare och/eller starka CYP3A4-hämmare kommer att öka exponeringen för kolkicin, vilket kan leda till kolkicinframkallad toxicitet, ett tillstånd som kan vara livshotande. Sådan samtidig användning är kontraindicerad (*se avsnitt 4.3 och avsnitt 4.5, tabell 1*).

Kolkicin har inte studerats avseende interaktioner mellan läkemedel. Allmänt tillgängliga data och information om kolkicins potential för läkemedelsinteraktion läggs dock fram.

Kolkicin är ett substrat för effluxtransportören P-glykoprotein (P-gp). Av de testade cytokrom P450-enzymerna deltog främst CYP3A4 i metabolismen av kolkicin. Om kolkicin administreras med läkemedel som hämmar P-gp, varav de flesta också hämmar CYP3A4, är det troligt att koncentrationerna av kolkicin ökar.

Läkare bör säkerställa att patienterna är lämpliga kandidater för behandling med kolkicin och fortsätta vara uppmärksamma på tecken och symtom på toxicitet förknippade med ökad exponering för kolkicin som en följd av läkemedelsinteraktioner. Tecken och symtom på kolkicintoxicitet bör utvärderas omedelbart, och om toxicitet misstänks bör man överväga att avbryta eller sätta ut behandlingen med kolkicin.

De läkemedel som listas i tabell 1 nedan härrör antingen från fallrapporter eller studier om läkemedelsinteraktion, eller potentiella interaktioner som en följd av interaktionens förväntade omfattning och svårighetsgrad (dvs. de som identifierats som kontraindicerade).

Tabell 1 Fastställda eller potentiella interaktioner mellan läkemedel

Samtidig läkemedelsklass eller livsmedel	Noterat och förväntat resultat	Klinisk kommentar
Starka CYP3A4-hämmare: atazanavir, klaritromycin, darunavir/ritonavir, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycin, tipranavir/ritonavir	Signifikanta ökningar av plasmanivåerna av kolkicin har observerats. Dödlig kolkicintoxicitet har rapporterats med klaritromycin, en stark CYP3A4-hämmare. På samma sätt förväntas plasmanivåerna av kolkicin öka signifikant med andra starka CYP3A4-hämmare.	Samtidig användning av kolkicin med starka CYP3A4-hämmare är kontraindicerat (<i>se avsnitt 4.3</i>).
Måttliga CYP3A4-hämmare: amprenavir, aprepitant, diltiazem, erytromycin, flukonazol, fosamprenavir (prodrug till amprenavir), grapefruktjuice, verapamil	Signifikanta ökningar av plasmakoncentrationen av kolkicin har observerats. Neuromuskulär toxicitet har rapporterats vid interaktioner med diltiazem och verapamil.	Överväg den potentiella nyttan och riskerna och övervaka patienterna noga avseende tecken eller symtom på toxicitet. Undvik samtidig användning av kolkicin med måttliga CYP3A4-hämmare hos äldre patienter, och hos patienter med måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion.
Starka P-gp-hämmare: ciklosporin, ranolazin	Signifikanta ökningar av plasmanivåerna av kolkicin har observerats. Dödlig kolkicintoxicitet har rapporterats med ciklosporin, en P-gp-hämmare. På samma sätt förväntas en signifikant ökning av plasmanivåerna av kolkicin med andra P-gp-hämmare.	Samtidig användning av kolkicin med starka P-gp-hämmare är kontraindicerat (<i>se avsnitt 4.3</i>).
HAG-CoA-reduktashämmare: atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin	Farmakokinetisk och/eller farmakodynamisk interaktion: tillägg av ett läkemedel till en stabil långsiktig dosering av ett annat läkemedel har resulterat i myopati och rabdomyolys (inräknat dödsfall).	Övervaka patienterna noga avseende tecken eller symtom på muskelsmärta, ömhet eller svaghet, särskilt under den inledande behandlingen. Övervakning av CPK (kreatinkinas) kommer inte nödvändigtvis att förhindra uppkomsten av svår myopati.
Andra lipidsänkande läkemedel: fibrater, gemfibrozil		
Digitalisglykosider: digoxin		

Interaktion med mat och dryck

Patienter rekommenderas att undvika intag av grapefrukt eller grapefruktjuice med kolkicin, eftersom det ökar exponeringen för kolkicin.

Orala preventivmedel

Kolkicin kan interagera med orala preventivmedel som noretindron/etinylestradiol och kan ge biverkningar såsom diarré, illamående, smärta i övre delen av buken och kallsvett. Kvinnor som använder orala preventivmedel bör ordinerats kolkicin med försiktighet och observeras för biverkningar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor

På grundval av kolkicins verkningsmekanism, som stör polymeriseringen till mikrotubuli och celldelningen, har kolkicin potentialen att negativt påverka gametogenesisen (*se avsnitt 5.3*).

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med kolkicin och i minst en månad efter avslutad behandling.

Manliga patienter ska inte göra en kvinna gravid under behandling med kolkicin och i minst tre månader efter avslutad behandling.

Graviditet

Djurstudier har visat att kolkicin är embryotoxiskt och teratogent, vilket stämmer med dess farmakologiska aktivitet, inräknat effekter på kromosomsegregation och celldelning (*se avsnitt 5.3*).

Vid analys av tillgängliga humandata från litteraturen, främst från långvarig användning av kolkicin vid familjär medelhavsfeber och andra inflammatoriska tillstånd, har ingen ökad risk för större medfödda missbildningar, missfall eller negativa graviditetsresultat identifierats vid användning av terapeutiska doser av kolkicin. Uppgifterna för gravida kvinnor med ischemisk hjärt-kärlsjukdom är dock begränsade.

Som en försiktighetsåtgärd bör kolkicin inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling.

Amning

Kolkicin utsöndras i bröstmjolk. Det ammade spädbarnet kan få upp till cirka 10 procent av moderns viktjusterade dos.

Vid analys av tillgängliga publicerade data har inga biverkningar rapporterats hos ammade spädbarn som exponerats för kolkicin. Med tanke på kolkicins farmakologiska aktivitet kan dock en risk för det ammade spädbarnet inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om att avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandlingen med kolkicin vid vilket hänsyn måste tas till amningens nytta för barnet och behandlingens nytta för modern.

Fertilitet

Djurstudier har visat att kolkicin kan försämra fertiliteten hos både män och kvinnor, med bland annat effekter på spermatogenesisen och oogenesisen (*se avsnitt 5.3*).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kolkicin har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Besvär från magtarmkanalen är de vanligaste biverkningarna med kolkicin. Detta är ofta det första tecknet på toxicitet och kan indikera att behandlingen måste avbrytas. Sådana biverkningar omfattar diarré, illamående, kräkningar och smärta eller kramper i buken.

Tidigare användning av kolkicin har rapporterats orsaka neuromuskulär toxicitet, som kan uppträda som muskelsmärta eller svaghet (*se avsnitt 4.4*). Allvarliga toxiska manifestationer förknippade med kolkicin omfattar myelosuppression, disseminerad intravasal koagulation och påverkan på de renala, hepatiska och cirkulatoriska systemen samt det centrala nervsystemet.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar, listade efter organklass och frekvens, har rapporterats när kolkicin användes för långvarig behandling vid andra indikationer.

Frekvenserna är okända om de inte anges under någon av följande klassificeringar:

Mycket vanliga: ($\geq 1/10$)

Vanliga: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga: ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Mycket sällsynta: ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data)

Tabell 2: Tabell över biverkningar

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	mindre vanliga	lunginflammation
Blodet och lymfsystemet	ingen känd frekvens	neutropeni
	ingen känd frekvens	leukopeni
	ingen känd frekvens	trombocytopeni
	ingen känd frekvens	pancytopeni/benmärgsdepression
Blodkärl	mindre vanliga	intrakraniell blödning
Magtarmkanalen	mycket vanliga	diarré
	mycket vanliga	illamående
	vanliga	kräkningar
	vanliga	buksmärtor/obehagskänsla i buken
Lever och gallvägar	mindre vanliga	förhöjda transaminaser
Muskuloskeletala systemet och bindväv	sällsynta	myalgi
	ingen känd frekvens	myopati
	ingen känd frekvens	rabdomyolys

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Akut överdosering över 0,5 mg/kg (35 mg för en genomsnittlig vuxen person på 70 kg) är vanligtvis dödlig. Dödsfall har rapporterats med så lite som 7 mg.

Symtom på överdosering

Förgiftning med kolkicin inträffar genom tre efterföljande och vanligtvis överlappande stadier. Det första stadiet av akut kolkicintoxicitet sker vanligtvis inom 24 timmar efter intaget och innefattar gastrointestinala symtom såsom buksmärtor, illamående, kräkningar och diarré, med signifikant vätskeförlust som leder till volymförlust. Perifer leukocytos kan också ses. Det andra stadiet utvecklas 24–72 timmar efter intaget och kännetecknas av multiorgansvikt. Dödsfall beror vanligtvis på

andningsdepression och cirkulationskollaps. Återhämtning kan åtföljas av återfall av leukocytos omkring en vecka efter det första intaget.

Behandling

Inget specifikt antidot är känt. Försök att eliminera toxiner genom magsköljning följt av aktivt kol ska sättas in inom 1–2 timmar efter intaget. Kolkicin elimineras inte effektivt genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot gikt, medel som saknar effekt på urinsyrametabolismen, ATC-kod: M04AC01

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för kolkicin vid förebyggandet av större kardiovaskulära händelser är inte känd. Kolkicin anses motverka det inflammatoriska svaret genom att möjligen hämma migrationen av granulocyter till inflammerade områden och genom interaktion med mikrotubuli, vilket tillsammans kan bidra till att förebygga kardiovaskulära händelser.

Kolkicin är ett antiinflammatoriskt läkemedel som hämmar polymeriseringen till mikrotubuli och ändrar inflammatoriska reaktionsvägar som medverkar till ateroskleros, inklusive neutrofil aktivering och NLRP3-inflammationen. Genom dessa mekanismer minskar kolkicin kärlinflammation, som bidrar till en kvarstående kardiovaskulär risk trots optimal standardbehandling.

Farmakodynamisk effekt

Kolkicins farmakodynamik vid förebyggandet av ischemiska kardiovaskulära händelser är inte helt klarlagd. I flera djurmodeller *in vivo* har det dock visats att kolkicin har hjärtskyddande, antiinflammatoriska och anti-aterosklerotiska effekter och kan stabilisera aterosklerotiska plack genom att minska den inflammatoriska aktiviteten och plackbelastningen. Gynnsamma plackmodifierande effekter har observerats vid daglig behandling med 0,5 mg kolkicin, oberoende av betydande minskning av lågdensitetslipoprotein eller statinintensifiering vid hög dos hos patienter efter akut koronarsyndrom. Den fastställda farmakodynamiska effekten (t.ex. effekt på urinsyrametabolismen) inträffar inte vid den rekommenderade doseringen av detta läkemedel.

Klinisk effekt och säkerhet

LoDoCo2 (ACTRN12614000093684) var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterprövning hos patienter med kronisk, stabil kranskärslsjukdom. Sammanlagt 5 522 patienter skrevs in i prövningen, varav 2 762 patienter tillhörde gruppen som fick kolkicin och 2 760 genomgick medianuppföljning på 28,6 månader.

Patienterna deltog i den randomiserade fasen först efter att de slutfört en 30-dagars öppen infasningsperiod med kolkicin vid låg dos, under vilken patienter med intolerans mot kolkicin uteslöts från randomiseringen. Patienterna var tvungna att tolerera kolkicin under en infasningsperiod före randomiseringen och före studiestarten.

Lämpliga patienter var vuxna med dokumenterad kranskärslsjukdom som påvisats genom invasiv koronarangiografi, datortomografi för koronarangiografi, eller med en kalciumpoäng för kransartär på minst 400 Agatston-enheter, och som varit kliniskt stabil i minst sex månader. Patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion, allvarlig hjärtsvikt, allvarlig hjärklaffsjukdom eller känd intolerans mot kolkicin uteslöts.

Baslinjeegenskaperna var i allmänhet balanserade mellan behandlingsgrupperna. Studiepopulationens genomsnittsalder var cirka 66 år, och en majoritet av patienterna var män. De flesta deltagarna hade fastställda kardiovaskulära riskfaktorer och fick sekundärpreventiv standardbehandling, inklusive lipidsänkande medel och trombocythämmande behandling.

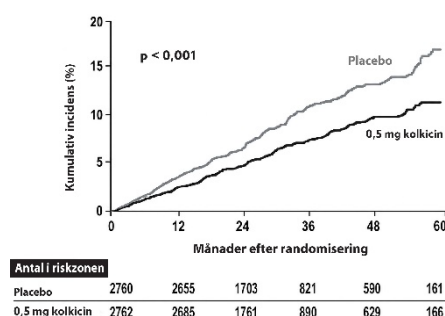
Det primära effektmåttet var tiden till första förekomst av en kombination av kardiovaskulär död, spontan hjärtinfarkt, ischemisk stroke eller ischemiorsakad koronar revaskularisering.

Behandling med kolkicin minskade signifikant risken för det primära kombinerade kardiovaskulära effektmåttet jämfört med placebo (riskkvot [HR] 0,69; 95-procentigt konfidensintervall [KI] 0,57–0,83; $p < 0,001$), vilket motsvarar en relativ riskminskning på cirka 31 procent.

Tolkningen av effektnsultatn är föremål för flera begränsningar. Vid LoDoCo2 gick patienterna in i den randomiserade fasen först efter att de slutfört en 30-dagars öppen infasningsperiod med kolkicin, under vilken patienter med tidig intolerans uteslöts. Till studiepopulationen uteslöts patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion, allvarlig hjärtsvikt och andra högrisktillstånd, vilket kan begränsa resultatens tillämplighet på dessa populationer. Fastställandet av händelser var inriktat på förutbestämda kardiovaskulära resultat, och insamlingen av icke-kardiovaskulära säkerhetsdata var begränsad.

Stödjande belägg är tillgängliga från kompletterande randomiserade studier och metaanalytiska data vid aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Emellertid är resultaten från de kardiovaskulära prövningarna heterogena, särskilt mellan stabil kranskärlssjukdom och akut hjärtinfarkt. I studien CLEAR SYNERGY/OASIS-9, en stor, randomiserad prövning på patienter som behandlades kort tid efter akut hjärtinfarkt, minskade inte kolkicin signifikant det primära kombinerade effektmåttet. Tolkningen av denna studie skiljer sig från prövningar av stabil kranskärlssjukdom på grund av populationsskillnader, tidpunkten för behandlingsstart efter akut hjärtinfarkt, akut interventionell bakgrundsbehandling, efterlevnadsöverbäganden och hur prövningar genomfördes under covid-19-pandemin.

Den kliniska nyttan med kolkicin har därför främst fastställts hos patienter med stabil kranskärlssjukdom.



Figur 1: Kumulativ incidens av primärt effektmått i LoDoCo2-prövningen

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska studier utfördes på friska manliga försökspersoner i åldern 18–45 år med BMI 18,50–30,00 kg/m² (N=55 per studie) under både fastande tillstånd och efter intag av föda.

Absorption

Oralt kolkicinintag genomgår enterohepatisk recirkulation. Hos friska vuxna absorberas kolkicin efter oralt intag och når ett genomsnittligt C_{max} 2,1 ng/ml cirka 1 timme efter en enkeldos som administreras i fastande tillstånd.

Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten för kolkicin uppges vara cirka 45 procent.

Effekt av föda

När kolkicin administrerades med eller efter en fettrik, kaloririk måltid i en biotillgänglighetsstudie visade resultaten en brist på signifikant effekt av födan. Kolkicin kan administreras med eller utan mat.

Kolkicins genomsnittliga maximala plasmakoncentration efter intag av föda befanns vara 1,8 ng/ml inom cirka 1,75 timme.

Distribution

Den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen hos friska frivilliga är cirka 1 300 l.

Kolkicins bindning till serumprotein är 39 ± 5 procent, främst till albumin oavsett koncentration. Efter absorptionen avlägsnas det snabbt från plasman och distribueras till olika vävnader. Kolkicin påträffas i höga koncentrationer i leukocyter, njurar, levern och mjälten. Kolkicin passerar moderkakan. Kolkicin distribueras också till bröstmjolk. Kolkicin kan också passera blod-hjärnbarriären och ansamlas i hjärnan, som innehåller stora mängder tubulin.

Metabolism

Kolkicin demetyleras till två primära metaboliter, 2-O-demetylkolkicin och 3-O-demetylkolkicin (2-respektive 3-DMC) och en mindre metabolit, 10-O-demetylkolkicin (även kallad kolkicin). In vitro-studier med humana levermikrosomer har visat att CYP3A4 medverkar i metabolismen av kolkicin till 2- och 3-DMC. Plasmanivåerna av dessa metaboliter är (mindre än 5 procent av modersubstansen).

Eliminering

Hos friska frivilliga ($n = 12$) återfanns 40 till 65 procent av 1 mg oralt administrerat kolkicin oförändrat i urinen. Enterohepatisk recirkulation och gallutsöndring påstås också spela en roll i elimineringen av kolkicin. Efter en oral engångsdos på 0,5 mg dagligen är den genomsnittliga effektiva halveringstiden hos friska frivilliga 19 timmar. Kolkicin är ett P-gp-substrat. Kolkicin elimineras inte genom hemodialys.

Nedsatt njurfunktion

Ingen särskild farmakokinetisk studie har utförts med kolkicin hos patienter med olika grader av nedsatt njurfunktion. I en publicerad rapport beskrevs förloppet för kolkicin (1 mg) hos unga vuxna män och kvinnor med familjär medelhavsfeber och med normal njurfunktion eller terminal njursjukdom som krävde dialys. Patienter med terminal njursjukdom hade 75 procent lägre clearance av kolkicin (0,17 mot 0,73 l/hr/kg) och förlängd plasmahalveringstid för eliminering (18,8 timmar mot 4,4 timmar) jämfört med patienter med familjär medelhavsfeber och normal njurfunktion. Åtta friska försökspersoner med normal njurfunktion, åtta försökspersoner som var och en hade lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion samt åtta försökspersoner med terminal njursjukdom, fick i en annan studie en engångsdos på 0,6 mg kolkicin före och efter hemodialys. Resultaten visade att exponeringen för kolkicin var liknande för patienter med normal njurfunktion, lätt nedsatt njurfunktion eller terminal njursjukdom före och under hemodialys (24,7–31,7 ng·h/ml), men upp till två gånger högre hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion (48,9 respektive 48,0 ng·h/ml). En mycket liten del av kolkicindosen (i genomsnitt 5,2 procent) återfanns i dialysvätskan.

Nedsatt leverfunktion

Ingen särskild farmakokinetisk studie har utförts med kolkicin hos patienter med olika grader av nedsatt leverfunktion. Publicerade rapporter om farmakokinetiken för intravenöst kolkicin hos patienter med allvarlig kronisk leversjukdom, liksom hos dem med alkoholrelaterad eller primär biliär cirros och normal njurfunktion tyder på stor variabilitet mellan patienter. Hos vissa försökspersoner med lindrig till måttlig cirros är clearance av kolkicin signifikant nedsatt och plasmahalveringstiden förlängd jämfört med friska försökspersoner. Hos personer med primär biliär cirros noterades inga konsekventa trender. Det finns inga farmakokinetiska data för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C).

Pediatrisk population

Det finns inga farmakokinetiska data för barn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmän toxikologi

Inga allmänna toxikologiska studier har utförts med kolkicin, men inga specifika säkerhetsproblem har identifierats utöver vad som kan hänföras till kolkicins kända farmakodynamiska egenskaper. Överdosing av kolkicin kan leda till döden. I studier av toxicitet vid upprepad dosering observerades dosberoende biverkningar främst i snabbväxande vävnader, däribland magtarmkanalen, benmärgen, lymfvävnaden och fortplantningsorganen, där artspecifik känslighet rapporterades.

Cancerogenicitet

Baserat på resultaten från tvåårsstudier på möss och råttor visade inte kolkicin några belägg för cancerogenicitet vid orala doser på upp till 3 mg/kg/dag hos möss och 2 mg/kg/dag hos råttor, vilket motsvarar exponeringar som är cirka 29 och 38 gånger större än den rekommenderade humandosen på 0,5 mg baserat på mg/m².

Genotoxicitet

Kolkicin var negativt för mutagenicitet i analysen av bakteriell tillbakamutation. Vid en analys av kromosomavvikelse hos odlade humana vita blodkroppar ledde behandling med kolkicin till bildandet av mikrokärnor. Eftersom publicerade studier visade att kolkicin inducerar aneuploidi från processen för mitotisk icke-disjunktion utan strukturella DNA-förändringar anses inte kolkicin vara klastogent, även om mikrokärnor bildas.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Publicerade icke-kliniska studier har visat att kolkicinframkallad störning av bildandet av mikrotubuli påverkar meiosen och mitosen. I fertilitetsstudier rapporterades också onormal spermiemorfologi och minskat antal spermier hos män samt interferens med spermiepenetrering, en andra meiotisk delning och normal klyvning hos kvinnor som exponeras för kolkicin. Dessutom visar publicerade djurstudier att kolkicin orsakar embryofetal toxicitet och förändrad postnatal utveckling vid exponeringar inom eller över kliniskt terapeutiskt intervall.

Kolkicin stör bildandet av mikrotubuli och den mitotiska spolfunktionen, vilket leder till hämmad celledelning. I djurstudier var kolkicin embryotoxiskt och teratogent, och inducerade aneuploidi, kromosomavvikelse och försämrade embryoutveckling. Biverkningar på fertiliteten observerades hos både han- och hondjur, däribland nedsatt spermatogenes, oocytmognad och implantation. Dessa effekter var dosberoende och relaterade till tidpunkten för exponeringen. Hos människor har fall av reversibel oligospermi och azospermi rapporterats under behandling med kolkicin. Inget definitivt orsakssamband har fastställts.

Även om dessa fynd väcker teoretiska farhågor om reproduktionstoxicitet hos människor har omfattande klinisk erfarenhet av kolkicin vid terapeutiska doser inte visat någon konsekvent signal på ökad risk för medfödda missbildningar eller permanent infertilitet. På grund av verkningsmekanismen och icke-kliniska fynd rekommenderas dock försiktighetsåtgärder i form av preventivmedel (*se avsnitt 4.6*).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

laktosmonohydrat
gelatin
potatisstärkelse
talk
magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av aluminium/PVC (30 tabletter).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2048/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Craven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga aktiviteter och åtgärder avseende farmakovigilans som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Kartonglåda****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg tabletter
kolkicin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 0,5 mg kolkicin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

laktosmonohydrat, gelatin, potatisstärkelse, talk, magnesiumstearat

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tabletter
30 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2048/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Colchicine AGEPHA Pharma

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER**Blisterförpackning****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg tabletter
kolkicin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AGEPHA Pharma s.r.o.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**6. ÖVRIGT**

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten
Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg tabletter
kolkicin

Viktig varning:

Diarré (flytande avföring oftare än tre gånger om dagen) under behandlingen, åtföljt eller inte åtföljt av illamående och kräkningar, kan vara de första tecknen på överdosering, som kan vara allvarlig. Om du upptäcker dessa tecken ska du omedelbart kontakta din läkare, som kan minska dosen eller avbryta behandlingen med kolkicin.

Överskrid inte den rekommenderade dosen. En överdos kan orsaka allvarlig, smärtsam och [oåterkallelig](#) förgiftning.

Se avsnitten 2, 3 och 4 i denna bipacksedel.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Colchicine AGEPHA Pharma är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Colchicine AGEPHA Pharma
3. Hur du tar Colchicine AGEPHA Pharma
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Colchicine AGEPHA Pharma ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Colchicine AGEPHA Pharma är och vad det används för

Colchicine AGEPHA Pharma innehåller kolkicin och ges till vuxna med hjärtsjukdom (stabil i minst sex månader) som orsakas av en förträngning eller blockering i blodkärlen som förser hjärtat med blod (kranskärslssjukdom) och som är stabil för att minska risken för

- hjärtinfarkt,
- stroke orsakad av blockerad blodtillförsel till en del av hjärnan (ischemisk stroke),
- nödvändiga förfaranden för att återställa blodflödet till hjärtat när minskad syretillförsel till hjärtmuskeln orsakar symptom (ischemiorsakad koronar revaskularisering),
- dödsfall orsakade av sjukdomar i hjärtat eller blodkärlen.

Det används tillsammans med standardbehandlingar.

Det är inte helt klarlagt hur den aktiva substansen i Colchicine AGEPHA Pharma, kolkicin, verkar. Man tror dock att den minskar inflammationen genom att hindra vissa vita blodkroppar från att förflytta sig till inflammerade områden och genom att störa frisättningen av ämnen som medverkar i inflammationsprocesser inuti dessa celler. Detta antas förhindra skador på hjärta och blodkärl.

2. Vad du behöver veta innan du tar Colchicine AGEPHA Pharma

Ta inte Colchicine AGEPHA Pharma

- om du är allergisk mot kolkicin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (som anges i avsnitt 6),
- om du har allvarliga njur- eller leverproblem,
- om du har problem med blodet,

- om du tar vissa CYP3A4-hämmare eller P-glykoproteinhämmare:
 - atazanavir, darunavir/ritonavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir/ritonavir (*används för att behandla hivinfektion*),
 - itraconazol, ketokonazol (*används för att behandla svampinfektioner*),
 - klaritromycin, telitromycin (*används för att behandla bakterieinfektioner*),
 - nefazodon (*används för att behandla depression*),
 - ciklosporin (*används för att förhindra organavstötning/behandla immuntillstånd*),
 - Ranolazin (*används för att behandla bröstsmärta/kärlkramp*)

Fråga din vårdgivare om du är osäker. Att ta dessa läkemedel tillsammans med Colchicine AGEPHA Pharma kan orsaka förhöjda kolkicinnivåer i kroppen, vilket kan ge livshotande biverkningar eller leda till dödsfall.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Colchicine AGEPHA Pharma om du har

- lever- eller njurproblem,
- problem i magen och tarmen (gastrointestinala problem),
- allvarlig blodsjukdom.

Colchicine AGEPHA Pharma kan minska aktiviteten i benmärgen (myelosuppression), vilket leder till låga nivåer av blodkroppar, vilket inkluderar vita blodkroppar (leukopeni), vita blodkroppar som kallas granulocyter (granulocytopeni), blodplättar, som är komponenter som hjälper blodet att koagulera (trombocytopeni), alla typer av blodkroppar (pancytopeni), och ett tillstånd där benmärgen inte förmår framställa blodkroppar (aplastisk anemi). Detta kan vara livshotande eller dödligt.

Sluta att ta Colchicine AGEPHA Pharma och kontakta omedelbart läkare om du får problem som påverkar magen eller tarmen, eftersom detta ofta är det första tecknet på biverkningar till följd av Colchicine AGEPHA Pharma. Detta inbegriper

- illamående,
- kräkningar,
- buksmärta,
- diarré (se även avsnitt 4 "Eventuella biverkningar"),
- om du har fått diagnosen allvarlig hjärtsvikt (New York Heart Association, NYHA, klass III eller IV) eller om ditt hjärtas pumpfunktion är kraftigt nedsatt – din läkare kan besluta om Colchicine AGEPHA Pharma inte är lämpligt för dig.

Colchicine AGEPHA Pharma kan orsaka biverkningar som påverkar nerverna och musklerna (neuromuskulära), och nedbrytning av muskler som ofta leder till njurskada (rabdomyolys). Patienter ska kontakta sin läkare om de utvecklar relevanta symtom såsom muskelsmärta eller muskelömheter och mörkfärgad urin.

Barn och ungdomar

Colchicine AGEPHA Pharma ska inte ges till barn eller ungdomar.

Andra läkemedel och Colchicine AGEPHA Pharma

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Följande läkemedel kan öka risken för biverkningar av Colchicine AGEPHA Pharma genom att öka mängden Colchicine AGEPHA Pharma i blodet:

- Amprenavir, fosamprenavir (prodrug till amprenavir), (*används för att behandla hivinfektion*).
- Aprepitant (*används för att behandla illamående och kräkningar*).
- Diltiazem, verapamil (*används för att behandla högt blodtryck*).
- Erytromycin (*används för att behandla bakterieinfektioner*).
- Flukonazol (*används för att behandla svampinfektioner*).
- Atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin (*används för att behandla högt kolesterol*).

- Fibrater, gemfibrozil (*används för att behandla höga triglycerider/högt kolesterol*).
- Digoxin (*används för att behandla oregelbundna hjärtslag och hjärtrytmstörningar*)
- Noretindron/etinylestradiol (*används som preventivmedel*)

Ta inte Colchicine AGEPHA Pharma med följande starka CYP3A4- och P-gp-hämmare eftersom de är kontraindicerade:

- klaritromycin, telitromycin (*används för att behandla bakterieinfektioner*),
- itraconazol, ketokonazol (*används för att behandla svampinfektioner*),
- atazanavir, darunavir/ritonavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir/ritonavir (*används för att behandla hivinfektion*),
- ciklosporin (*används för att förhindra organavstötning/behandla immuntillstånd*),
- nefazodon (*används för att behandla depression*),
- ranolazin (*används för att behandla bröstsmärta/kärlkramp*).

Colchicine AGEPHA Pharma med mat och dryck

Undvik intag av grapefrukt eller grapefruktjuice medan du tar Colchicine AGEPHA Pharma. De kan öka dina risker att få allvarliga biverkningar.

Fertila kvinnor och män

Detta läkemedel påverkar hur cellerna delar sig och kan påverka det ofödda barnet om befruktning skulle inträffa under behandlingen. Kvinnor som kan bli gravida ska därför använda effektiva preventivmedel under tiden de tar Colchicine AGEPHA Pharma och i minst en månad efter avslutad behandling. Manliga patienter ska inte göra en kvinna gravid under och i minst tre månader efter avslutad behandling med kolkicin.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Graviditet

Detta läkemedel påverkar celldelningen och är känt för att passera moderkakan hos människor. Tillgängliga data visar inte på någon risk för det ofödda barnet, men fall av genetiska avvikelser, däribland Downs syndrom, har rapporterats i samband med kolkicin, även om denna risk inte har bekräftats i studier. Därför bör Colchicine AGEPHA Pharma inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med kolkicin.

Amning

Den aktiva substansen i Colchicine AGEPHA Pharma, kolkicin, passerar över i bröstmjölken. Om du ammar, rådfråga läkare innan du tar Colchicine AGEPHA Pharma. Din läkare kommer att avgöra om du bör sluta amma.

Fertilitet

Om du planerar att skaffa barn, diskutera detta med din läkare innan du börjar ta Colchicine AGEPHA Pharma.

Körförmåga och användning av maskiner

Kolkicin har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Colchicine AGEPHA Pharma innehåller laktos

Colchicine AGEPHA Pharma innehåller laktos. Om du har fått höra av läkare att du har en intolerans mot vissa sockerarter, kontakta din läkare innan du tar Colchicine AGEPHA Pharma.

3. Hur du tar Colchicine AGEPHA Pharma

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är 0,5 mg en gång om dagen. Colchicine AGEPHA Pharma kan tas med eller utan mat.

Ändra inte din dos och sluta inte ta Colchicine AGEPHA Pharma utan att först tala med din vårdgivare. Colchicine AGEPHA Pharma finns som tabletter som tas genom munnen.

Om du har tagit för stor mängd av Colchicine AGEPHA Pharma

Om du har tagit för stor mängd av Colchicine AGEPHA Pharma ska du omedelbart kontakta din läkare eller närmaste akutmottagning. Ta med dig denna bipacksedel och alla återstående tabletter så att du kan visa läkaren vad du har tagit.

Vid för hög dos kan Colchicine AGEPHA Pharma orsaka allvarliga biverkningar som kan vara livshotande. Tidiga symtom på överdosering (som uppträder i genomsnitt efter tre timmar men ibland efter längre tid) kan vara illamående, kräkningar, magsmärter, blodig diarre och lågt blodtryck.

Om du har glömt att ta Colchicine AGEPHA Pharma

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har glömt att ta en dos och det snart är dags för nästa dos, ta inte den glömda dosen utan fortsatt enligt ditt ordinerade doseringsschema.

Du ska bara ta den glömda dosen så snart du kommer ihåg den om det finns tillräckligt med tid fram till nästa dos.

Rådfråga alltid läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om du slutar att ta Colchicine AGEPHA Pharma

När du plötsligt slutar att ta detta läkemedel kan de symtom som du upplevde innan du inledde behandlingen komma tillbaka. Tala alltid med läkare om du funderar på att sluta ta kolkicin.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta att ta Colchicine AGEPHA Pharma och kontakta omedelbart läkare eller närmaste akutmottagning om du får följande biverkningar:

Tecken på överdosering eller allvarlig toxicitet

Svår eller ihållande diarre, illamående, kräkningar eller buksmärta kan vara tidiga tecken på överdosering av kolkicin, vilket kan vara allvarligt eller livshotande.

Muskelproblem

Smärta, ömhet eller svaghet i muskler, särskilt om du också känner dig sjuk, har feber eller upptäcker mörk eller rödbrun urin. Detta kan vara tecken på rabdomyolys (en allvarlig nedbrytning av muskler som kan leda till njurskador).

Smärta, ömhet eller svaghet i muskler – sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare). Rabdomyolys – ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data)

Blodsjukdomar

Symtom som ovanliga blåmärken eller blödningar, tätt förekommande infektioner med feber, halsont eller munsår, ovanlig trötthet, blek hud eller andfäddhet. Detta kan vara tecken på allvarliga problem med blodet, såsom låga nivåer av blodkroppar (t.ex. leukopeni, neutropeni, trombocytopeni, pancytopeni eller andra benmärgssjukdomar).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Andra biverkningar

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du drabbas av någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- diarré
- illamående

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- kräkningar
- smärta eller obehagskänsla i buken

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- lunginflammation (pneumoni)
- förhöjda nivåer av leverenzymmer (transaminaser)
- blödning inuti skallen (intrakraniell blödning)

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- muskelsmärta (myalgi)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data):

- muskelsjukdom (myopati)
- allvarlig muskelskada (rabdomyolys)
- låga nivåer av blodkroppar (inräknat neutropeni, leukopeni, trombocytopeni, pancytopeni)
- benmärgsdepression (minskad produktion av blodkroppar)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Colchicine AGEPHA Pharma ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Inga särskilda temperaturanvisningar.
- Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är kolkicin. Varje tablett innehåller 0,5 mg kolkicin.
- Övriga hjälpämnen är gelatin, laktosmonohydrat, magnesiumstearat, potatisstärkelse och talk.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Colchicine AGEPHA Pharma -tabletter är vita till något gula, runda, bikonvexa tabletter, präglade med ”L1” på ena sidan och släta på den andra (med en diameter på cirka 6,0 mm och med en tjocklek på cirka 3,1 mm), förpackade i blisterförpackning av aluminium/PVC (30 tabletter).

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<https://www.ema.europa.eu>.