

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Colchicine Pharmaselect 0,5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 0,5 mg kolchicinu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Tablety Colchicine Pharmaselect 0,5 mg obsahují 50,50 mg monohydrátu laktózy jako ředidlo.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Colchicine Pharmaselect 0,5 mg tablety:

Bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní nepotahované tablety s vyraženým „L“ na jedné straně a hladké na druhé straně. (průměr cca 5 mm, tloušťka cca 2,6 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Dospělí

- Léčba akutní dny, pokud jsou inhibitory syntetázy prostaglandinů kontraindikovány nebo je pacient netoleruje.

- Profylaxe záchvatu dny během zahájení léčby snižující hladinu kyseliny močové, pokud jsou inhibitory syntetázy prostaglandinů kontraindikovány nebo je pacient netoleruje.

Dospělí a pediatrickí pacienti (děti ve věku do 1 roku, děti a dospívající)

- Kolchicin je indikován u familiární středomořské horečky k profylaxi záchvatů a prevenci amyloidózy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dna:

Akutní záchvat dny

Při akutním záchvatu dny se užije 2 až 3krát denně 0,5 mg, případně předchází úvodní dávka 1 mg.

Léčba má být ukončena při výskytu gastrointestinálních příznaků a žádném účinku po 2 až 3 dnech.

V průběhu léčebné úry se nemá užít více než 6 mg. Po ukončení léčebné kúry nemá být zahájena další kúra po dobu nejméně 3 dnů (72 hodin).

Pokud se objeví průjem nebo zvracení, je třeba léčbu přípravkem Colchicine Pharmaselect okamžitě ukončit, protože se může jednat o první příznaky intoxikace.

Profylaxe záchvatu dny:

Dospělí: 0,5–1 mg denně (užívá se večer).

Familiární středomořská horečka

Dospělí

1–3 mg denně

Uvedená dávka může být podána v jedné dávce; dávky vyšší než 1 mg denně mohou být rozděleny do dvou dávek denně. U pacientů, kteří nevykazují klinickou odpověď na standardní dávku, má být dávka kolchicinu postupně zvyšována až na 3 mg/den, aby se onemocnění dostalo pod kontrolu. Jakékoli zvýšení denní dávky má být pečlivě sledováno s ohledem na nežádoucí účinky.

Pediatrickí pacienti:

K použití u dětí má být kolchicin předepisován pouze pod dohledem lékaře s potřebnými znalostmi a zkušenostmi.

Nasycovací dávka se musí podávat perorálně v závislosti; na věku:

- 0,5 mg/den u dětí mladších 5let,
- 1 mg/den u dětí ve věku 5–10let,
- 1,5 mg/den u dětí starších 10let.

Dávky vyšší než 1 mg denně lze rozdělit do dvou podaných dávek denně.

U dětí s amyloidní nefropatií mohou být nutné vyšší denní dávky až do 2 mg denně.

Pokud jsou vyžadovány dávky 0,25 mg např. ke zvládnutí onemocnění u pacientů, kteří klinicky nereagují na standardní dávkování, nejsou 0,5 mg a 1 mg tablety vhodné.

Zvláštní skupiny

Bylo prokázáno, že souběžná léčba kolchicinem s některými léky, většinou s inhibitory cytochromu P450 3A4 (CYP3A4)/P-glykoproteinu, zvyšuje riziko toxicity kolchicinu. Pokud byl pacient současně léčen středně silným nebo silným inhibitorem CYP3A4 nebo inhibitorem P-glykoproteinu, je třeba snížit maximální doporučenou dávku perorálně podávaného kolchicinu a pečlivě sledovat výskyt nežádoucích účinků kolchicinu.

Pacienti s poruchou funkce jater a/nebo ledvin

Dna

U pacientů s mírnou a středně těžkou poruchou funkce jater a/nebo ledvin je doporučená dávka 0,5 mg denně.

Familiární středomořská horečka

U pacientů s mírnou a středně těžkou poruchou funkce jater a/nebo ledvin je třeba snížit počáteční dávku o 50 % (tj. ≤ 1 mg/denně)

Dávkování má být pečlivě sledováno s ohledem na výskyt nežádoucích účinků kolchicinu. V případě těžké poruchy funkce jater viz bod 4.3 Kontraindikace.

Způsob podání

Perorální podání.

Tabletu je třeba zapít sklenicí vody.

U dětí mladších 1 roku lze zvážit podání perorálního roztoku kolchicinu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

- Pacienti s krevní dyskrázií
- Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin
- Pacienti s těžkou poruchou funkce jater

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kolchicin je potenciálně toxický; proto je důležité, aby nebyla překročena dávka předepsaná odborným lékařem s potřebnými znalostmi a zkušenostmi.

Kolchicin má úzký terapeutický index. Pokud se objeví příznaky otravy, jako je nauzea, zvracení, bolesti břicha, průjem, musí být podávání přerušeno.

Pokud se u pacientů vyvinou známky nebo příznaky, které by mohly ukazovat na dyskrázii krevních buněk, jako je horečka, stomatitida, bolest v krku nebo dlouhodobé krvácení, ihned přerušete léčbu kolchicinem a proveďte úplné hematologické vyšetření.

V následujících případech se doporučuje opatrnost:

- porucha funkce jater a ledvin,
- kardiovaskulární onemocnění,
- gastrointestinální onemocnění,
- starší a oslabení pacienti,
- pacienti s abnormalitami krevního obrazu.

Kolchicin může způsobit závažný útlum kostní dřeně (agranulocytóza, aplastická anemie, trombocytopenie). Změna krevního obrazu se může projevit postupně, ale také velmi náhle. Zejména aplastická anemie má vysoké riziko úmrtnosti. Je nutné pravidelné sledování krevního obrazu. Při kožních onemocněních je třeba okamžitě zkontrolovat krevní obraz.

Makrolidy, inhibitory CYP3A4, cyklosporin, inhibitory HIV proteázy, blokátory kalciových kanálů a statiny mohou způsobit klinicky významné interakce s kolchicinem vedoucí k toxicitě vyvolané kolchicinem (viz bod 4.5).

Současné podávání s inhibitory P-gp a/nebo silnými inhibitory CYP3A4 zvyšuje expozici kolchicinu, což může vést k toxicitě vyvolané kolchicinem včetně úmrtí. Je-li u pacientů s normální funkcí ledvin nebo jater nutná léčba inhibitorem P-gp nebo silným inhibitorem CYP3A4, doporučuje se snížit dávku kolchicinu (viz body 4.2 a 4.5) a pacienti mají být pečlivě sledováni z hlediska nežádoucích účinků kolchicinu.

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater, je-li to možné, je třeba se vyvarovat kombinovanému užívání kolchicinu a inhibitorů P-gp a/nebo silných inhibitorů CYP3A4,

protože může být obtížné předvídat a kontrolovat systémovou expozici kolchicinu. Ve výjimečných případech, kdy je i přes potenciální riziko předávkování považováno za přínosné při nasazení inhibitorů P-gp a/nebo silných inhibitorů CYP3A4 pokračovat v podávání kolchicinu, je třeba výrazně snížit dávku kolchicinu a pacienta pečlivě klinicky monitorovat.

Dlouhodobé užívání kolchicinu může být spojeno s nedostatkem vitamínu B₁₂.

V případě, že se kolchicin používá k léčbě akutní dny nebo k profylaxi záchvatu dny během zahájení léčby snižující hladinu urátu

Je třeba důkladně informovat pacientky o potenciálním riziku možného těhotenství a o účinných antikoncepčních opatřeních, která je třeba dodržovat. Během léčby kolchicinem a nejméně tři měsíce po jejím ukončení mají pacientky používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6). Vzhledem k obavám z možného poškození spermií (viz bod 5.3) pacienti mužského pohlaví nemají během léčby kolchicinem a nejméně 6 měsíců po jejím ukončení zplodit dítě (viz bod 4.6).

Pediatričtí pacienti

O dlouhodobé bezpečnosti nejsou u pediatrických pacientů k dispozici žádné údaje. Podávání kolchicinu u dětí je indikováno především indikací familiární středomořské horečky.

Pomocné látky

Obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce s jinými léky nejsou téměř doloženy. Vzhledem k povaze nežádoucích účinků se doporučuje opatrnost při podávání léků, které mohou ovlivnit krevní obraz nebo nepříznivě ovlivnit funkci jater a/nebo ledvin.

Kromě toho mohou látky jako cimetidin a tolbutamid snižovat metabolismus kolchicinu, a tím zvyšovat jeho hladinu v plazmě.

Kolchicin je substrátem jak pro CYP3A4, tak i pro transportní protein P-glykoprotein. Inhibitory CYP3A4 a P-glykoproteinu mohou zvýšit koncentrace kolchicinu v krvi.

Při souběžném užívání inhibitorů, jako jsou makrolidy (klarithromycin a erythromycin), cyklosporin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, inhibitory HIV proteázy, antagonisté kalciových kanálů jako verapamil, diltiazem a kolchicin, byla hlášena toxicita včetně fatálních případů (viz bod 4.4).

Je-li u pacientů s normální funkcí ledvin a jater nutná léčba inhibitorem P-glykoproteinu nebo silným inhibitorem CYP3A4, může být nutná úprava dávky kolchicinu. Souběžnému užívání těchto inhibitorů s kolchicinem je třeba se vyhnout u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin (viz bod 4.4).

Změněná funkce střevní sliznice může vyvolat reverzibilní malabsorpci kyanokobalaminu (vitamínu B₁₂).

Při kombinaci kolchicinu se statiny, fibráty, cyklosporinem nebo digoxinem se zvyšuje riziko myopatie a rabdomyolýzy.

Hladiny kolchicinu v plazmě může zvýšit grapefruitová šťáva. Proto se grapefruitová šťáva nemá konzumovat společně s kolchicinem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly, že podávání kolchicinu může mít negativní vliv na spermatogenezi (viz bod 5.3). Z literatury jsou známy vzácné případy reverzibilní oligospermie a azoospermie u lidí.

V případě, že se kolchicin používá k léčbě familiární středomořské horečky

Vzhledem k tomu, že průběh familiární středomořské horečky bez léčby může také vést k neplodnosti, má být použití kolchicinu zváženo s ohledem na potenciální rizika a v případě klinické potřeby může být zvažováno.

V případě, že se kolchicin používá k léčbě akutní dny nebo k profylaxi záchvatu dny během zahájení léčby snižující hladinu urátu

Pacienti mužského pohlaví nemají během léčby kolchicinem a nejméně 6 měsíců po jejím ukončení zplodit dítě (viz bod 4.4). Pokud v tomto období přesto dojde k otěhotnění, má být nařízeno genetické poradenství.

Těhotenství

Testy na zvířatech prokazují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

V případě, že se kolchicin používá k léčbě familiární středomořské horečky

Nevelké množství údajů o těhotných ženách s familiární středomořskou horečkou nenaznačuje žádnou malformační ani fetoneonatalní toxicitu kolchicinu. Vzhledem k tomu, že průběh familiární středomořské horečky může také negativně ovlivnit těhotenství, má být použití kolchicinu během těhotenství zváženo s ohledem na potenciální rizika, a v případě klinické potřeby může být zvažováno.

V případě, že se kolchicin používá k léčbě akutní dny nebo k profylaxi záchvatu dny během zahájení léčby snižující hladinu urátu

Množství údajů o užívání kolchicinu těhotnými ženami s dnou je omezené. Jako preventivní opatření je třeba se u této populace pacientek a u žen ve fertilitním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, vyhnout podávání kolchicinu a lze o něm uvažovat pouze v případě, že nelze použít jiné možnosti léčby včetně NSAID (viz bod 4.1) a glukokortikoidů. Během léčby kolchicinem a nejméně tři měsíce po jejím ukončení musí pacientky používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.4). Pokud v tomto období přesto dojde k otěhotnění, má být nařízeno genetické poradenství.

Kojení

Kolchicin/metabolity kolchicinu byly nalezeny u kojených novorozenců/kojenců léčených žen. O účincích kolchicinu na novorozence/kojence není dostatek informací. Kojící ženy s dnou nemají kolchicin užívat. U kojících matek s familiární středomořskou horečkou je třeba se rozhodnout, zda s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu přerušit kojení nebo přerušit/zdržet se léčby přípravkem Colchicine Pharmaselect.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

O vlivu kolchicinu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nejsou k dispozici žádné údaje. Je však třeba počítat s možností ospalosti a závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Byly pozorovány následující nežádoucí účinky.

Jejich četnost není známá, pokud nejsou uvedeny v některé z následujících klasifikací:

Velmi časté ($\geq 1 / 10$)

Časté ($\geq 1 / 100, < 1/10$)

Méně časté ($\geq 1 / 1,000, < 1/100$)

Vzácné ($\geq 1 / 10,000, < 1 / 1,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

Není známo: (z dostupných údajů nelze určit)

Orgánové systémy	Četnost	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Útlum kostní dřeně s agranulocytózou a aplastickou anémií a trombocytopenií
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	Nedostatek vitamínu B12
Poruchy nervového systému	Není známo	Periferní neuritida, neuropatie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Není známo	Bolest ve faryngolaryngeální oblasti
Gastrointestinální poruchy	Časté	bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Není známo	Alopecie, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Není známo	Myopatie a rabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest	Není známo	poškození ledvin
Poruchy reprodukčního systému a onemocnění prsu	Není známo	Amenorea, dysmenorea, oligospermie, azospermie

Hlášení podezření na nežádoucí účinky:

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité.

Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Kolchicin má úzké terapeutické rozmezí a při předávkování je extrémně toxický. Riziko

toxicity je vyšší zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater, s gastrointestinálním onemocněním nebo s onemocněním srdce a u velmi mladých nebo velmi starých pacientů.

Po předávkování kolchicinem jsou všichni pacienti i při absenci časných příznaků odesláni k okamžitému lékařskému vyšetření.

Klinické údaje:

Příznaky akutního předávkování mohou být opožděné (přibližně 3 hodiny): nauzea, zvracení, bolesti břicha, hemoragická gastroenteritida, hypovolemie, poruchy elektrolytů, leukocytóza, závažné případy hypotenze. Druhá fáze s komplikacemi ohrožujícími život se rozvíjí 24 až 72 hodin po podání léku: multisystémové selhání orgánů, akutní selhání ledvin, zmatenost, kóma, narůstající periferní motorická a senzorická neuropatie, myokardiální deprese, pancytopenie, arytmie, respirační selhání, konsumpční koagulopatie. Úmrtí je obvykle způsobeno respiračním útlumem a kardiovaskulárním kolapsem. Pokud pacient přežije, může být zotavení spojeno s reverzibilní leukocytózou a reverzibilní alopecií, které začínají přibližně týden po prvním požití.

Terapie:

Žádné antidotum není k dispozici.

Eliminace toxinů výplachem žaludku do jedné hodiny po akutní otravě. Zvažte perorální podání aktivního uhlí do 1 hodiny od podání léku u dospělých při požití více než 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti a do 1 hodiny od podání léku u dětí bez ohledu na požitou dávku.

Hemodialýza nemá žádný účinek (velký zdánlivý distribuční objem).

Pečlivé klinické a biologické monitorování v nemocnici.

Symptomatická a podpůrná léčba: regulace dýchání, udržování krevního tlaku a oběhu, korekce narušené rovnováhy tekutin a elektrolytů.

Smrtelná dávka se značně liší (7–65 mg v jedné dávce), ale obecně se u dospělých pohybuje kolem 20 mg.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii dny neovlivňující metabolismus kyseliny močové,
kód ATC: M04AC01

Mechanismus účinku kolchicinu při léčbě dny není zcela znám. Krystaly urátu jsou fagocytovány leukocyty. Jde o uvolněné zánětlivé faktory. Kolchicin tyto procesy inhibuje. Také další vlastnosti kolchicinu, například interakce s mikrotubuly by se mohly podílet na síle.

Nástup účinku je přibližně 12 hodin po perorálním podání a maximální účinek nastává po 1-2 dnech.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Kolchicin se vstřebává po perorálním podání rychle a téměř úplně. Maximální hladiny v plazmě obvykle dosahuje po 30 až 120 minutách.

Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 30 %. Kumuluje se v leukocytech.

Eliminace

Kolchicin se částečně metabolizuje v játrech a poté je částečně vylučován žlučí. Kolchicin je z velké části (80 %) vylučován stolicí v nezměněné formě a ve formě metabolitů, 10–20 % se vylučuje močí. Plazmatický poločas v plazmě je 30–60 minut a v leukocytech přibližně 60 hodin.

Pediatričtí pacienti

K dispozici nejsou žádné farmakokinetické údaje o dětech.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kolchicin způsobuje poškození DNA in vitro a in vivo byly pozorovány chromozomové aberace. Z vlastního preklinického výzkumu nejsou známy žádné údaje o toxicitě.

Studie na zvířatech ukázaly, že kolchicinem vyvolaná porucha tvorby mikrotubulů má vliv na meiózu a mitózu. Po expozici kolchicinu byl u samců prokázán snížený počet spermií a spermatických buněk s aberantní morfologií. Dávky použité v těchto studiích byly výrazně vyšší než dávky předepsané k užívání pacienty. Vysoké dávky kolchicinu mohou způsobit teratogenitu a embryotoxicitu u myší, potkanů a králíků.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Předbobtnalý škrob
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Kyselina stearová

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

36 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistr z PVC/PVDC s hliníkovou krycí fólií. Jedno balení obsahuje 20, 30, 50, 60, 75, 90 nebo

100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH
Ernst-Melchior-Gasse 20
1020 Vídeň, Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (ČÍSLA)

29/243/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

29. 11. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 11. 2022