

PRODUKTRESUMÉ

Viktig varning!

På grund av det snäva terapeutiska intervallet för kolkicin får den rekommenderade maximala dosen inte överskridas. Överdoserings kan, även vid förbiseende av eventuella interaktioner, leda till en dödlig, mycket smärtsam och irreversibel förgiftning med dödlig utgång. Se avsnitt 4.4, 4.5, 4.8 och 4.9 i denna produktresumé.

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kolkicin Strides 500 mikrogram tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 500 mikrogramkolkicin.

Hjälpämne med känd effekt

Innehåller 48,4 mg laktosmonohydrat, vilket motsvarar 45 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vit rund tablett, ca 6,4 mm i diameter, präglad med C5 på ena sidan och slät på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Kolkicin används för behandling av akut gikt.

Kolkicin används också som profylax för återkommande gikt och för att förebygga akuta attacker under den inledande behandlingen med allopurinol eller uratsänkande läkemedel.

Vuxna och pediatrika patienter

Kolkicin är indicerat vid familjär medelhavsfeber som profylax för attacker och prevention av amyloidos.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Gikt

Akut giktattack

En startdos på 1000 mikrogram, sedan 500 mikrogram två till tre gånger dagligen. Behandlingen ska avbrytas när den akuta attacken upphör, eller tidigare vid gastrointestinala symtom och ingen förbättring efter två till tre dagar.

Högst 600 mikrogram får tas under en behandlingsomgång. Efter avslutad behandlingsomgång ska en ny behandling inte påbörjas förrän tidigast efter tre dagar (72 timmar). Vid diarré eller kräkning ska

behandlingen med Kolkicin Strides avbrytas omedelbart eftersom det kan vara de första tecknen på förgiftning.

Profylax mot giktattacker

500 mikrogram –1000 mikrogram per dag (tas på kvällen).

Pediatrisk population

Kolkicin Strides ska inte ges till barn och ungdomar för behandling av gikt.

Särskilda populationer

Samtidig behandling med kolkicin och flera andra läkemedel, främst cytokrom P450 3A4-hämmare (CYP3A4-hämmare)/P-glykoproteinhämmare (P-gp-hämmare) har visat sig öka risken för kolkicintoxicitet. Om en patient har fått samtidig behandling med en måttlig eller stark CYP3A4-hämmare eller en P-gp-hämmare, ska den maximala rekommenderade dosen av oralt kolkicin sänkas och patienten ska övervakas noggrant avseende biverkningar av kolkicin.

Patienter med nedsatt njurfunktion

För patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion är dosen 500 mikrogram per dag. Patienten ska övervakas noggrant avseende biverkningar av kolkicin. För patienter med gravt nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.3.

Patienter med nedsatt leverfunktion

För patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion är dosen 500 mikrogram per dag. Patienten ska övervakas noggrant avseende biverkningar av kolkicin. För gravt nedsatt leverfunktion, se avsnitt 4.3.

Familjär medelhavsfeber

Dosen kan ges som en gång dagligen eller – vid doser över 1000 mikrogram/dag – delas upp i två doser per dag.

Dosen av kolkicin ska ökas gradvis upp till högst 3000 mikrogram/dag av sjukdomskontroll hos patienter som inte svarar kliniskt på dosen. Varje ökning av den dagliga dosen ska övervakas noggrant avseende biverkningar. Om patienten har nedsatt njur- eller leverfunktion krävs noggrann monitorering. För patienten ska i dessa fall startdosen minskas med 50 % (t.ex. ≤1000 mikrogram/dag).

Vuxna

1000 till 3000 mikrogram per dag.

Pediatrisk population

Till barn ska kolkicin endast förskrivas under överinseende av en specialistläkare med erforderlig kunskap och erfarenhet.

En åldersbaserad startdos administreras oralt:

- 500 mikrogram /dag för barn under 5 år
- 1000 mikrogram /dag till barn mellan 5 och 10 år
- 1500 mikrogram /dag för barn över 10 år

För barn med amyloid nefropati kan högre dagliga doser på upp till 2000 mikrogram /dag krävas.

Vid behov av doser på 250 mikrogram, t.ex. för sjukdomskontroll hos patienter med bristande klinisk respons på standarddosen, är kolkicin 500 mikrogram och 1000 mikrogram tabletter inte lämpliga.

Särskilda populationer

Samtidig behandling med kolkicin och flera andra läkemedel, främst cytokrom P450 3A4-hämmare (CYP3A4-hämmare)/P-glykoproteinhämmare (P-gp-hämmare) har visat sig öka risken för kolkicintoxicitet. Om en patient har fått samtidig behandling med en måttlig eller stark CYP3A4-

hämmare eller en P-gp-hämmare, ska den maximala rekommenderade dosen av oralt kolkicin sänkas och patienten ska övervakas noggrant avseende biverkningar av kolkicin.

Patienter med nedsatt njurfunktion

För patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion ska startdosen minskas med 50 % (t.ex. ≤ 1000 mikrogram per dag). Patienten ska i dessa fall övervakas noggrant avseende biverkningar av kolkicin. För gravt nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.3.

Patienter med nedsatt leverfunktion

För patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion ska startdosen minskas med 50 % (t.ex. ≤ 1000 mikrogram per dag). Patienten ska i dessa fall övervakas noggrant avseende biverkningar av kolkicin. För gravt nedsatt leverfunktion, se avsnitt 4.3.

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletten ska sväljas med ett glas vatten.

För barn under 1 år kan oral kolkicinlösning övervägas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med bloddyskrasi
- Patienter med gravt nedsatt njurfunktion
- Patienter med gravt nedsatt leverfunktion

4.4 Varningar och försiktighet

Kolkicin är potentiellt toxiskt, så det är viktigt att inte överskrida den dos som ordinerats av en specialistläkare med erforderlig kunskap och erfarenhet. Kolkicin har ett snävt terapeutiskt fönster. Behandlingen ska avbrytas om toxiska symtom som illamående, kräkning, buksmärta eller diarré uppstår.

Om patienten visar tecken eller symtom som kan tyda på bloddyskrasi, som exempelvis feber, stomatit, halsont eller förlängd blödningsstid, ska behandlingen med kolkicin omedelbart avbrytas och en fullständig hematologisk utredning omedelbart utföras.

Försiktighet bör iakttas vid:

- Nedsatt lever- eller njurfunktion
- Hjärt-kärlsjukdom
- Sjukdomar i magtarmkanalen
- Äldre och försvagade patienter
- Patienter med avvikande blodbild

Kolkicin kan orsaka svår benmärgsdepression (agranulocytos, aplastisk anemi och trombocytopeni). Förändringar i blodbilden kan ske gradvis eller mycket plötsligt. Särskilt aplastisk anemi har hög dödlighet. Regelbundna kontroller av blodbilden är av yttersta vikt. Om hudavvikelse uppkommer ska blodbilden kontrolleras omedelbart.

Makrolider, CYP3A4-hämmare, ciklosporin, hiv-proteashämmare, kalciumkanalblockerare och statiner kan orsaka kliniskt signifikanta interaktioner med kolkicin, vilket kan leda till kolkicininducerad toxicitet (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med P-gp-hämmare och/eller starka CYP3A4-hämmare ökar exponeringen för kolkicin, vilket kan leda till kolkicininducerad toxicitet, inklusive död. Om behandling med P-gp-

hämmare eller starka CYP3A4-hämmare krävs hos patienter med normal njur- och/eller leverfunktion, rekommenderas en reducerad dos av kolkicin (se avsnitt 4.2 och 4.5). Patienten ska i dessa fall övervakas noggrant med avseende på biverkningar av kolkicin.

För patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion ska kombinerad användning av kolkicin och P-gp-hämmare och/eller starka CYP3A4-hämmare undvikas i möjligaste mån, eftersom det kan vara svårt att förutsäga och kontrollera den systemiska exponeringen för kolkicin.

I undantagsfall, då fortsatt kolkicinbehandling anses vara fördelaktig medan behandling med P-gp-hämmare och/eller starka CYP3A4-hämmare påbörjas, trots den potentiella risken för överdosering, måste signifikant dosreduktion av kolkicin genomföras och noggrann klinisk övervakning av patienten utföras.

Kolkicin Strides innehåller laktos och natrium

Patienter med de sällsynta ärftliga tillstånden fruktosintolerans, galaktosintolerans, galaktosemi eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte ta detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenheter, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Långvarig användning av kolkicin kan leda till vitamin B12-brist.

Om kolkicin används för behandling av akut gikt eller som profylax av giktattack underinsättningen av uratsänkande terapi

Patienten ska noga informeras om den potentiella risken vid graviditet och vilka effektiva preventivmetoder som ska användas. Kvinnliga patienter ska använda effektiva preventivmedel under behandlingen och under minst 3 månader efter avslutad kolkicinbehandling (se avsnitt 4.6). På grund av risken för potentiell skada på sädesceller (se avsnitt 5.3) ska manliga patienter inte få barn under behandlingen och under minst 6 månader efter avslutad kolkicinbehandling (se avsnitt 4.6).

Pediatrik population

För pediatrika patienter finns inga uppgifter om säkerhet på lång sikt tillgängliga. Kolkicin till barn är företrädesvis indicerat vid familjär medelhavsfeber.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner med andra läkemedel har inte dokumenterats alls eller så är datan otillräcklig. Med tanke på biverkningarna bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering av läkemedel som kan påverka blodbildningen eller ha en negativ effekt på lever- och/eller njurfunktionen.

Dessutom minskar substanser som cimetidin och tolbutamid metabolismen av kolkicin, vilket leder till ökade plasmanivåer av kolkicin.

Kolkicin är ett substrat för både CYP3A4 och transportproteinet P-gp. I närvaro av CYP3A4- eller P-gp-hämmare ökar koncentrationen av kolkicin i blodet. Toxicitet, inklusive dödsfall, har rapporterats vid samtidig användning av CYP3A4- eller P-gp-hämmare, som exempelvis makrolider (klaritromycin och erytromycin), ciklosporin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, hiv-proteashämmare och kalciumkanalblockerare som exempelvis verapamil och diltiazem. Det har rapporterats att samtidig administrering av azitromycin och kolkicin leder till ökade serumnivåer av kolkicin. Under behandling med azitromycin och efter avbrott måste patienten följas upp kliniskt och eventuellt avseende serumnivåerna av kolkicin (se avsnitt 4.4).

Grapefruktjuice kan öka plasmanivåerna av kolkicin. Grapefruktjuice ska därför inte tas tillsammans med kolkicin.

Om patienter med normal njur- och leverfunktion måste behandlas med P-gp-hämmare (t.ex. ciklosporin, verapamil eller kinidin) eller starka CYP3A4-hämmare (t.ex. ritonavir, atazanavir,

indinavir, klaritromycin, telitromycin, itraconazol eller ketokonazol), kan kolkicindosen behöva justeras. Hos patienter med njur- eller leverskada ska samtidig användning av dessa hämmare och kolkicin undvikas (se avsnitt 4.4).

Reversibel malabsorption av cyanokobalamin (vitamin B12) kan induceras av att tarmslemhinnans funktion förändras.

Risken för myopati och rabdomyolys ökar när kolkicin kombineras med statiner och fibrater, ciklosporin eller digoxin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Forskning på djur har visat att administrering av kolkicin kan ha en negativ inverkan på spermatogenesis (se avsnitt 5.3). Sällsynta fall av reversibel oligozoospermi och azoospermi hos män finns i litteraturen.

Om kolkicin används för behandling av familjär medelhavsfeber

Eftersom sjukdomsförloppet vid familjär medelhavsfeber utan behandling också kan leda till infertilitet, ska användningen av kolkicin vägas mot de potentiella riskerna. Om det finns ett kliniskt behov kan man överväga behandling.

Om kolkicin används för behandling av akut gikt eller som profylax mot giktattacker under insättningen av urtsänkande terapi

Manliga patient ska inte få barn under behandlingen eller under minst 6 månader efter avslutad kolkicinbehandling (se avsnitt 4.4). Om en graviditet ändå skulle inträffa under denna period krävs genetisk vägledning.

Graviditet

Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Om kolkicin används för behandling av familjär medelhavsfeber

Måttliga mängder data från gravida kvinnor visar inte på några missbildningar eller toxicitet hos fostret eller det nyfödda barnet på grund av kolkicin.

Eftersom sjukdomsförloppet vid familjär medelhavsfeber utan behandling också kan ha en negativ effekt på graviditet, ska användningen av kolkicin under graviditet vägas mot de potentiella riskerna. Om det finns ett kliniskt behov kan man överväga behandling.

Om kolkicin används för behandling av akut gikt eller som profylax mot giktattacker under insättningen av urtsänkande terapi

Det finns begränsade mängder data om kolkicin till gravida kvinnor med gikt. Som en försiktighetsåtgärd ska kolkicin undvikas hos denna patientgrupp samt hos fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel. Behandling kan endast övervägas om andra behandlingsalternativ inte är tillämpliga, inklusive NSAID och glukokortikoider.

Kvinnliga patienter måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen och under minst 3 månader efter avslutad kolkicinbehandling (se avsnitt 4.4). Om en graviditet ändå skulle inträffa under denna period krävs genetisk vägledning.

Amning

Kolkicinmetaboliter har setts hos nyfödda/spädbarn som ammas av kvinnor som behandlas. Det finns otillräcklig information angående effekterna av kolkicin på nyfödda/spädbarn. Kolkicin ska inte användas av ammande kvinnor med gikt. När det gäller kvinnor med familjär medelhavsfeber som ammar måste man fatta beslut om man ska avbryta/avstå från amningen eller avbryta/avstå från behandling med kolkicin. Detta efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga tillgängliga data om effekten av kolkicin på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Men risken för dåsighet och yrsel ska beaktas.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har observerats.

Frekvenserna är inte kända, såvida de inte anges i 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 ($< 1/10\ 000$)

Blodet och lymfsystemet

Benmärgsdepression med agranulocytos och aplastisk anemi

Centrala och perifera nervsystemet

Perifer neurit, neuropati

Magtarmkanalen

Vanliga: buksmärtor, illamående, kräkningar och diarré

Lever och gallvägar

Levertoxicitet

Hud och subkutan vävnad

Alopeci, hudutslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Myopati och rabdomyolys

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Amenorré, dysmenorré, oligozoospermi, azoospermi

Luftvägar, bröstkorg och mediastinum

Svalgsmärta

Metabolism och nutrition

Vitamin B12-brist

Pediatrisk population

För pediatriska patienter finns inga tillgängliga uppgifter om säkerhet på lång sikt.

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Kolkicin har ett snävt terapeutiskt fönster och är extremt toxiskt vid överdosering. Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, gastrointestinal sjukdom eller hjärtsjukdom samt små barn och äldre löper särskild risk för toxicitet. Efter överdosering av kolkicin ska alla patienter remitteras för omedelbar klinisk utvärdering, även vid avsaknad av tidiga symtom.

Symtom:

Symtom på akut överdosering kan vara fördröjda (i genomsnitt 3 timmar): illamående, kräkningar, buksmärta, hemorragisk gastroenterit, hypovolemi, elektrolytrubbningar, leukocytos samt hypotension i svåra fall.

Den andra fasen av livshotande komplikationer utvecklas 24 till 72 timmar efter läkemedelsadministrering: multiorgansvikt, akut njursvikt, förvirring, koma, ökande perifer motorisk och sensorisk neuropati, dysfunktion hos hjärtmuskel, pancytopeni, dysrytmier, andningssvikt, disseminerad intravasal koagulation. Döden brukar inträffa som ett resultat av andningsdepression och kardiovaskulär kollaps.

Om patienten överlever kan det finnas en risk för rebound-leukocytos och reversibel alopeci, som börjar cirka en vecka efter det första intaget.

Behandling:

Det finns ingen antidot.

Eliminering av toxiner genom magsköljning inom en timme efter akut förgiftning.

Överväg aktivt kol peroralt inom 1 timme efter ankomsten till sjukhuset hos vuxna som har intagit mer än 100 mikrogram/kg kroppsvikt, samt hos barn oavsett hur mycket som intagits.

Hemodialys har ingen effekt (hög skenbar distributionsvolym). Noggrann klinisk och biologisk monitorering på sjukhuset.

Symtomatisk och understödjande behandling: kontroll av andningen, upprätthållande av blodtrycket och blodcirkulationen, samt korrigering av vätske- och elektrolytbalansen.

Den dödliga dosen varierar kraftigt (7000–65000 mikrogram i en dos), men för vuxna är den i allmänhet cirka 20 000 mikrogram.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel utan effekt på urinsyrametabolismen
ATC-kod: M04AC01

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för kolkicin vid behandling av gikt är inte helt känd. Leukocyter frisätter fagocyter inriktade på uratkristaller som i sin tur frisätter inflammatoriska faktorer. Kolkicin hämmar dessa processer. Andra egenskaper hos kolkicin, som exempelvis interaktion med mikrotubuli, kan också bidra till dess effekt.

Tiden till effekt är cirka 12 timmar efter oral administrering och är som högst efter 1 till 2 dagar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Kolkicin absorberas snabbt och nästan fullständigt efter oral administrering. Maximala plasmakoncentrationer uppnås vanligtvis efter 30 till 120 minuter.

Distribution

Plasmaproteinbindningen av kolkicin är cirka 30 %. Det ackumuleras i leukocyter.

Eliminering

Kolkicin metaboliseras delvis i levern och sedan delvis via gallan. Det utsöndras till stor del (80 %) i oförändrad form, och som metaboliter i feces; 10–20 % utsöndras i urinen. Plasmahalveringstiden är 30–60 minuter och cirka 60 timmar i leukocyter.

Pediatrisk population

Inga farmakokinetiska data på barn finns tillgängliga.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kolkicin orsakar DNA-skador in vitro och in vivo har kromosomavvikelse sett. Inga toxicitetsdata finns tillgängliga från preklinisk forskning.

Djurstudier har visat att kolkicininducerad störning i bildandet av mikrotubuli har en effekt på meios och mitos. Minskat antal spermier och spermier med avvikande morfologi har detekterats hos män efter kolkicinexponering. Doserna i dessa studier var signifikant högre än den dos som förskrivs för patienter. Höga doser kolkicin kan orsaka teratogenes och embryo-fetal toxicitet hos mus, råtta och kanin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Natriumstärkelseglykolat
Povidon (E1201)
Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara blistret i yttre kartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vitt ogenomskinligt blister tillverkat av PVC och aluminium i kartong med 12, 30 respektive 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Strides Pharma (Cyprus) Limited
Themistokli Dervi, 3, Julias hus,
1066 - Nicosia
Cypern

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

61374

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2023-01-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-01-12