

Viktig advarsel!

På grunn av kolkisins smale terapeutiske vindu, må anbefalt maksimaldose ikke overskrides. Overdosering, inkludert som følge av at interaksjoner ignoreres, kan føre til fatal, svært smertefull og irreversibel forgiftning med dødelig utfall. Se pkt. 4.4, 4.5, 4.8 og 4.9 i denne preparatomtalen.

Legemidlet må oppbevares utilgjengelig for andre personer før og etter bruk.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kolkisin Tiofarma 0,5 mg tabletter

Kolkisin Tiofarma 1 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver Kolkisin Tiofarma 0,5 mg tablett inneholder 0,5 mg kolkisin.

Hver Kolkisin Tiofarma 1 mg tablett inneholder 1 mg kolkisin.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver Kolkisin Tiofarma 0,5 mg tablett inneholder 83 mg av hjelpestoffet laktosemonohydrat, tilsvarende 78,6 mg vannfri laktose.

Hver Kolkisin Tiofarma 1 mg tablett inneholder 166 mg av hjelpestoffet laktosemonohydrat, tilsvarende 157,2 mg vannfri laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Kolkisin Tiofarma tabletter er gråhvite, runde, flate tabletter med fasettslipt kant, ca. 6 mm diameter, ca. 3 mm tykke og merket «0,5» på én side.

Kolkisin Tiofarma 1 mg tabletter er gråhvite, ovale tabletter, ca. 12 mm lange, ca. 3 mm tykke og merket «C1C» på én side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne

- Kolkisin er indisert for behandling av akutt urinsyregikt.
- Kolkisin er indisert for profylakse av et urinsyregiktanfall ved initiering av uratsenkende behandling.

Voksne og pediatriske pasienter

- Kolkisin er indisert ved familiær middelhavsfeber for profylakse av anfall og forebygging av amyloidose.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Urinsyregikt

Akutt urinsyregiktanfall

To til tre ganger daglig 0,5 mg, potensielt innledet av en initialdose på 1 mg. Behandlingen skal stanses til det akutte anfallet avtar, eller tidligere hvis det forekommer gastrointestinale symptomer og ingen forbedring etter to til tre dager.

Maksimalt 6 mg bør tas som et behandlingsforløp. Når et forløp er fullført, bør ikke et annet forløp startes på minst tre dager (72 timer).

Hvis diaré eller brekninger forekommer, bør Kolkisin Tiofarma tabletter seponeres umiddelbart, siden dette kan være de første tegnene på intoksikasjon.

Profylakse av urinsyreanfall

0,5–1 mg pr. dag (tas om kvelden).

Pediatrik populasjon

Kolkisin Tiofarma tabletter bør ikke brukes hos barn og ungdom.

Spesielle populasjoner

Samtidig behandling av kolkisin med en rekke legemidler, primært hemmere av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)/P-glykoprotein, er påvist å øke risikoen for kolkisintoksitet. Hvis en pasient har fått samtidig behandling med en moderat eller potent CYP3A4-hemmer eller med en P-glykoproteinhemmer, bør maksimal anbefalt dose av peroralt kolkisin reduseres og overvåkes nøye for bivirkninger forbundet med kolkisin.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon, er dosen 0,5 mg pr. døgn, og bør overvåkes nøye for bivirkninger forbundet med kolkisin. For alvorlig nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.3 Kontraindikasjoner.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon, er dosen 0,5 mg pr. døgn, og bør overvåkes nøye for bivirkninger forbundet med kolkisin. For alvorlig nedsatt leverfunksjon, se pkt. 4.3 Kontraindikasjoner.

Familiær middelhavsfeber

Dosen kan gis som en enkeltdose, eller doser over 1 mg/døgn kan deles opp og gis to ganger daglig.

Kolkisindosen bør økes trinnvis opptil maksimalt 3 mg/døgn for å kontrollere sykdommen hos pasienter som ikke responderer klinisk på standarddosering. Enhver økning av den daglige dosen bør overvåkes nøye med tanke på bivirkninger. Nøye overvåkning er nødvendig ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Hos disse pasientene skal startdosen reduseres med 50 % (f.eks. ≤ 1 mg/døgn).

Voksne

1 til 3 mg pr. dag.

Pediatrik populasjon

Ved pediatrik bruk skal kolkisin kun foreskrives under tilsyn av en medisinsk spesialist med nødvendig kunnskap og erfaring.

En startdose skal administreres peroralt basert på alder:

- 0,5 mg/døgn hos barn under 5 år
- 1 mg/døgn hos barn fra 5 til 10 år
- 1,5 mg/døgn hos barn over 10 år

Hos barn med amyloid nefropati kan høyere daglige doser på opptil 2 mg/døgn være nødvendig.

Når doser på 0,25 mg er nødvendig, f.eks. for å kontrollere sykdom hos pasienter uten klinisk respons på standarddosering, er ikke 0,5 mg og 1 mg tablett egnet.

Spesielle populasjoner

Samtidig behandling av kolkisin med en rekke legemidler, primært hemmere av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)/P-glykoprotein, er påvist å øke risikoen for kolkisintoksisitet. Hvis en pasient har fått samtidig behandling med en moderat eller potent CYP3A4-hemmer eller med en P-glykoproteinhemmer, bør anbefalt maksimaldose av peroralt kolkisin reduseres og overvåkes nøye for bivirkninger forbundet med kolkisin

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon, bør startdosen reduseres med 50 % (f.eks. ≤ 1 mg/døgn) og bør overvåkes nøye for bivirkninger forbundet med kolkisin. For alvorlig nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.3 Kontraindikasjoner.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon, bør startdosen reduseres med 50 % (f.eks. ≤ 1 mg/døgn) og bør overvåkes nøye for bivirkninger forbundet med kolkisin. For alvorlig nedsatt leverfunksjon, se pkt. 4.3 Kontraindikasjoner.

Administrasjonsmåte

Peroral administrasjonsvei.

Tabletten skal svelges med et glass vann.

Hos barn under 1 år kan en peroral oppløsning med kolkisin vurderes.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter med bloddyskrasier
- Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Siden kolkisin kan være giftig, er det viktig at dosen som foreskrives av en medisinsk spesialist med nødvendig kunnskap og erfaring, ikke overskrides. Kolkisin har et smalt terapeutisk vindu. Administrasjonen bør stanses hvis det forekommer symptomer på toksisitet, for eksempel kvalme, brekninger, magesmerter og diaré.

Hvis pasienter utvikler tegn eller symptomer som kan tyde på blodcelledyskrasi, for eksempel feber, stomatitt, sår hals eller langvarig blødning, skal behandlingen med kolkisin stanses umiddelbart, og en fullstendig hematologisk undersøkelse skal utføres.

Forsiktighet anbefales ved:

- Nedsatt lever- eller nyrefunksjon
- Kardiiovaskulær sykdom
- Gastrointestinale sykdommer
- Eldre og funksjonshemmede pasienter
- Pasienter med unormale blodverdier

Kolkisin kan forårsake alvorlig benmargsdepresjon (agranulocytose, aplastisk anemi, trombocytopeni). Endringen av blodverdier kan være gradvis eller svært brå. Særlig har aplastisk anemi høy mortalitetsrate. Det er avgjørende å kontrollere blodverdiene ved jevne mellomrom. Hvis det oppstår hudabnormiteter (petekkier), bør blodverdiene kontrolleres umiddelbart.

Makrolider, CYP3A4-hemmere, ciklosporin, HIV-proteasehemmere, kalsiumkanalblokkere og statiner kan forårsake klinisk signifikante interaksjoner med kolkisin som kan føre til kolkisinindusert toksisitet (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering med P-gp-hemmere og/eller sterke CYP3A4-hemmere vil øke eksponeringen for kolkisin, som kan medføre kolkisinindusert toksisitet, inkludert med fatalt utfall. Hvis behandling med en P-gp-hemmer eller en sterk CYP3A4-hemmer er nødvendig hos pasienter med normal nyre- og leverfunksjon, anbefales det å redusere kolkisindosen (se pkt. 4.2 og 4.5), og pasienter bør overvåkes nøye for bivirkninger forbundet med kolkisin.

Hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, bør kombinert bruk av kolkisin og P-gp-hemmere og/eller sterke CYP3A4-hemmere unngås når det er mulig, siden det kan være vanskelig å forutse og kontrollere systemisk eksponering for kolkisin. I disse unntakstilfellene, der fortsatt kolkisinbehandling ved oppstart av P-gp-hemmere og/eller sterke CYP3A4-hemmere anses å være en fordel, på tross av den mulige risikoen for overdosering, bør man redusere kolkisindosen signifikant og igangsette nøye klinisk overvåking.

Langsiktig bruk av kolkisin kan være assosiert med vitamin B12-mangel.

Hvis kolkisin brukes for behandling av akutt urinsyregikt eller for profylakse mot urinsyregiktanfall under initiering av uratsenkende behandling

Pasienter bør informeres nøye om den mulige risikoen ved potensiell graviditet og om bruk av effektive prevensjonsmetoder. Kvinnelige pasienter bør bruke effektiv prevensjon under og i minst tre måneder etter at kolkisinbehandling er avsluttet (se pkt. 4.6). Grunnet bekymringer om mulig skade på spermier (se pkt. 5.3), bør ikke mannlige pasienter gjøre en kvinne gravid under og i minst 6 måneder etter avsluttet kolkisinbehandling (se pkt. 4.6).

Pediatrisk populasjon

Ingen langsiktige sikkerhetsdata er tilgjengelige for pediatriske pasienter. Bruk av kolkisin hos barn er primært indisert for indikasjonen FMF.

Kolkisin Tiofarma inneholder laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Kolkisin Tiofarma inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner med andre legemidler er ikke eller er minimalt dokumentert. Med tanke på typen bivirkninger, er forsiktighet anbefalt ved samtidig administrasjon av legemidler som kan påvirke blodverdiene eller ha en negativ effekt på lever- og/eller nyrefunksjon.

I tillegg kan stoffer som cimetidin og tolbutamin redusere metabolismen av kolkisin og dermed øke plasmanivåene av kolkisin.

Kolkisin er et substrat for både CYP3A4 og transportproteinet P-gp. Hvis CYP3A4 eller P-gp-hemmere er tilstede, kan konsentrasjonene av kolkisin i blodet økes. Toksisitet, inkludert fatale tilfeller, er rapportert under samtidig bruk av hemmere, for eksempel makrolider (klaritromycin og erytromycin), ciklosporin, ketokonazol, intrakonazol, vorikonazol, HIV-proteasehemmere, kalsiumkanalantagonister, for eksempel verapamil og diltiazem. Det er blitt rapportert at samtidig administrasjon av azitromycin med kolkisin fører til økte serumnivåer av kolkisin. Under behandling med azitromycin og etter seponering er klinisk oppfølging og potensiell oppfølging av serumnivåer av kolchicin nødvendig (se pkt. 4.4).

Grapefruktjuice kan øke plasmanivåene av kolkisin. Man bør derfor ikke drikke grapefruktjuice ved bruk av kolkisin.

Hvis pasienter med normal nyre- eller leverfunksjon må behandles med en P-gp-hemmer (f.eks. ciklosporin, verapamil eller kinidin) eller en sterk CYP3A4-hemmer (f.eks. ritonavir, atazanavir, indinavir, klaritromycin, telitromycin, itraakonazol eller ketokonazol), kan det være nødvendig å justere kolkisindosen. Samtidig bruk av slike hemmere og kolkisin bør unngås hos pasienter med nyre- eller leverskade (se pkt. 4.4).

Reversibel malabsorpsjon av cyanokobalamin (vitamin B12) kan induseres av endret funksjon av intestinal mucosa.

Risikoen for myopati og rabdomyolyse er høyere når kolkisin kombineres med statiner, fibrater, ciklosporin eller digoksin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Dyrestudier har vist at administrasjon av kolkisin kan ha en negativ effekt på spermatogenesis (se pkt. 5.3). Litteraturen rapporterer om sjeldne tilfeller med reversibel oligospermi og azospermi hos menn.

Hvis kolkisin brukes til behandling av FMF

Siden forløpet av FMF uten behandling også kan føre til infertilitet, bør bruken av kolkisin veies opp mot de mulige risikoene, og kan vurderes ved klinisk behov.

Hvis kolkisin brukes til behandling av akutt urinsyregikt eller til profylakse mot urinsyregiktanfall under initiering av uratsenkende behandling

Mannlige pasienter bør ikke gjøre en kvinne gravid under og i minst seks måneder etter at kolkisinbehandling er avsluttet (se pkt. 4.4). Hvis graviditet likevel skulle forekomme i denne perioden, bør genetisk rådgivning oppsøkes.

Graviditet

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Hvis kolkisin brukes til behandling av FMF

En moderat mengde data på gravide kvinner med FMF indikerer ingen misdannende eller føtal/neonatal toksisitet med kolkisin. Siden forløpet av FMF uten behandling også kan ha en negativ effekt på graviditet, bør bruken av kolkisin under graviditet veies opp mot de mulige risikoene, og kan vurderes ved klinisk behov.

Hvis kolkisin brukes til behandling av akutt urinsyregikt eller til profylakse mot urinsyregiktanfall under initiering av uratsenkende behandling

Det er begrenset mengde data om bruk av kolkisin hos gravide kvinner med urinsyregikt. Som et forsiktighetstiltak bør bruk av kolkisin i denne pasientpopulasjonen og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker effektiv prevensjon, unngås, og skal kun vurderes hvis andre behandlingsalternativer, inkludert NSAID og glukokortikoider, ikke er egnet. Kvinnelige pasienter må bruke effektiv prevensjon under og i minst tre måneder etter avslutning av kolkisinbehandling (se pkt. 4.4). Hvis graviditet likevel skulle forekomme i denne perioden, bør genetisk rådgivning oppsøkes.

Amming

Kolkisin/metabolitter er påvist hos diende nyfødte/spedbarn fra mødre som får behandling. Det finnes utilstrekkelig informasjon om effektene av kolkisin hos nyfødte/spedbarn. Kolkisin bør ikke brukes under amming hos kvinner med urinsyregikt. Hos ammende mødre med FMF, tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Kolkisin Tiofarma skal avsluttes/avstås fra.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det finnes ingen tilgjengelige data om kolkisins virkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Muligheten for søvnighet og svimmelhet bør imidlertid tas i betraktning.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er observert.

Frekvensen er ukjent, med mindre den er angitt under en av de følgende klassifikasjonene:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Benmargsdepresjon med agranulocytose og aplastisk anemi.

Nevrologiske sykdommer
Perifer nevritt, nevropati

Gastrointestinale sykdommer
Vanlige: magesmerter, kvalme, brekninger og diaré

Sykdommer i lever og galleveier
Levertoksisitet
Hud- og underhudssykdommer
Alopesi, utslett

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett
Myopati og rabdomyolyse

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer
Amenoré, dysmenoré, oligospermi, azospermi

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum
Faryngolaryngeale smerter

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer
Vitamin B12-mangel

Pediatrisk populasjon
Ingen langsiktige sikkerhetsdata er tilgjengelige for pediatriske pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Kolkisin har et smalt terapeutisk vindu og er ekstremt giftig ved overdosering. Pasienter med spesiell risiko for toksisitet er de med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, gastrointestinal sykdom eller hjertesykdom og svært unge eller gamle pasienter. Etter overdosering med kolkisin bør alle pasienter, selv uten tidlige symptomer, henvises til umiddelbar medisinsk evaluering.

Klinisk:

Symptomer på akutt overdosering kan være forsinket (tre timer i gjennomsnitt): kvalme, brekninger, magesmerter, hemoragisk gastroenteritt, volumdeplesjon, elektrolyttabnormiteter, leukocytose, hypotensjon i alvorlige tilfeller. Den andre fasen med livstruende komplikasjoner utvikles 24 til 72 timer etter administrasjon av legemidlet: multiorgandysfunksjon, akutt nyresvikt, forvirring, koma, ascenderende perifer motorisk og sensorisk nevropati, myokarddepresjon, pancytopeni, arytmier, respirasjonssvikt, konsumpsjonskoagulopati. Dødsfall er som regel en følge av respirasjonsdepresjon og kardiovaskulær kollaps. Hvis pasienten overlever, kan restitusjonen ledsages av tilbakevendende leukocytose og reversibel alopesi med oppstart omtrent én uke etter første inntak.

Behandling:

Det finnes ingen antidot.

Eliminasjon av toksiner ved hjelp av ventrikkeltømming innen én time etter akutt forgiftning.

Vurder oralt aktivt kull innen 1 time etter inntak av mer enn 0,1 mg/kg kroppsvekt, og innen 1 time etter inntak hos barn uansett hvor stor mengde som er inntatt.
Hemodialyse har ingen effekt (høyt tilsynelatende distribusjonsvolum).
Nøye klinisk og biologisk overvåkning på sykehus.
Symptomatisk og støttende behandling: kontroll av respirasjon, vedlikehold av blodtrykk og sirkulasjon, korrigering av væske og elektrolyttubalanse.

Fatal dosering varierer kraftig (7–65 mg i én dose), men hos voksne er den som regel ca. 20 mg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Giktmidler, uten virkning på urinsyreomsetningen. ATC-kode: M04AC01

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen for kolkisin ved behandling av urinsyregikt er ikke fullt ut kjent. Uratkrytaller fagocyteres av leukocytter. Slik frigjøres inflammasjonsfaktorer. Kolkisin hemmer disse prosessene. Kolkisins andre egenskaper, for eksempel interaksjon med mikrotubuli, kan også bidra til virkningen.

Virkningen inntreffer ca. 12 timer etter peroral administrasjon, og er maksimal etter én til to dager.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Kolkisin absorberes hurtig og nesten fullstendig etter peroral administrasjon. Maksimale plasmakonsentrasjoner oppnås som regel etter 30 til 120 minutter.

Distribusjon

Plasmaproteinbinding av kolkisin er ca. 30 %. Det akkumuleres i leukocytene.

Eliminasjon

Kolkisin metaboliseres delvis i leveren og deretter delvis via gallen. Det utskilles primært (80 %) i uendret form og som metabolitter i feces. 10–20 % utskilles i urin. Halveringstid i plasma er 30–60 minutter og ca. 60 timer i leukocytter.

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data hos barn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kolkisin forårsaker DNA-skader *in vitro*, og kromosomaberrasjoner ble observert *in vivo*. Det finnes ingen tilgjengelige toksisitetsdata fra egen preklinisk forskning.

Studier på dyr har vist at kolkisininduserte forstyrrelser av mikrotubulidannelse påvirker meiose og mitose. Etter eksponering for kolkisin er reduserte spermietall og spermier med unormal morfologi påvist hos hanndyr. Dosene som ble brukt i disse studiene, var betydelig høyere enn dosen som foreskrives til pasienter. Høye doser av kolkisin kan forårsake teratogenitet og embryotoksitet hos mus, rotte og kanin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

- Cellulose, mikrokrySTALLinsk E460
- Laktosemonohydrat
- Natriumstivelseglykolat
- Magnesiumstearat E572

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

Holdbarhet etter anbrudd av tablettbeholderen er 6 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Kolkisin Tiofarma 0,5 mg tabletter

Kolkisin Tiofarma 0,5 mg tabletter leveres i:

Blisterpakninger:

- 12 tabletter i en PVC/Alu-blister, med 12 tabletter i en pappeske
- 10 tabletter i en PVC/Alu-blister, med 30 eller 100 tabletter i en pappeske.

Beholdere:

- 250 tabletter i en polypropylenbeholder med lokk i en pappeske.

Kolkisin Tiofarma 1 mg tabletter

Kolkisin Tiofarma 1 mg tabletter leveres i:

Blisterpakninger:

- 10 tabletter i en PVC/Alu-blister, med 30 eller 100 tabletter i en pappeske.

Beholdere:

- 250 tabletter i en polypropylenbeholder med lokk i en pappeske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Tiofarma B.V.
Benjamin Franklinstraat 5–10
3261 LW Oud-Beijerland
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

0,5 mg: 17-11694
1 mg: 17-11695

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20.12.2017
Dato for siste fornyelse: 15.08.2022

10. OPPDATERINGSDATO

19.08.2022