

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 og 4.8 og 4.9 i denne preparatomtalen.

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Colchicine Strides 0,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 0,5 mg kolkisin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Inneholder 48,4 mg laktosemonohydrat som tilsvarer 45 mg vannfri laktose (se punkt 4.4)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvit, rund tablett, med en diameter på omtrent 6,4 mm, gravert med "C5" på den ene siden og glatt på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Voksne

Kolkisin er indisert for behandling av akutt urinsyregikt.

Kolkisin er indisert som profylakse mot tilbakevendende urinsyregiktanfall og som forebygging av akutte anfall under oppstart med allopurinol eller urikosuriske legemidler.

Voksne og barn

Kolkisin er indisert ved familiær middelhavsfeber (FMF) som profylakse av anfall og som forebygging av amyloidose.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Urinsyregikt

Akutt urinsyregiktanfall

En startdose på 1 mg, deretter 0,5 mg to til tre ganger daglig. Behandlingen skal avsluttes når det akutte anfall opphører, eller tidligere ved gastrointestinale symptomer og ingen bedring etter to til tre dager.

Det bør ikke tas mer enn 6 mg i behandlingsperioden. Etter fullført behandling bør ikke en ny behandling igangsettes på minst 3 dager (72 timer). Dersom diaré eller oppkast forekommer, skal Colchicine Strides seponeres umiddelbart da dette kan være tidlige tegn på forgiftning.

Profylakse mot urinsyregiktanfall
0,5-1 mg daglig (skal tas om kvelden).

Pediatrisk populasjon

Colchicine Strides skal ikke brukes av barn og ungdom for behandling av urinsyregikt.

Spesielle populasjoner

Samtidig behandling med kolkisin og flere andre legemidler, hovedsakelig hemmere av cytokrom P450 (f.eks. CYP3A4)/P-glykoprotein (P-gp)-hemmere, har vist økt risiko for kolkisintoksisitet. Hvis en pasient har fått samtidig behandling med en moderat eller potent CYP3A4-hemmer eller en P-gp-hemmer, bør maksimal anbefalt dosering av oral kolkisin reduseres, og slike pasienter bør overvåkes nøye for bivirkning av kolkisin.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon er dosen 0,5 mg daglig og pasienten skal overvåkes nøye for bivirkninger av kolkisin. For alvorlig nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.3.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon er dosen 0,5 mg daglig og pasienten skal overvåkes nøye for bivirkninger av kolkisin. For alvorlig nedsatt leverfunksjon, se pkt. 4.3.

Familiær middelhavsfeber (FMF)

Doseringen kan gis som en enkelt dose eller for doser høyere enn 1 mg/døgn, kan dosen deles og gis to ganger daglig.

Dosen med kolkisin bør økes gradvis opp til maksimum 3 mg/døgn for å kontrollere sykdom hos pasienter med manglende klinisk respons på dosen. Enhver økning i daglig dose bør overvåkes nøye for bivirkninger. Nøye overvåking er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Hos disse pasientene bør startdosen reduseres med 50 % (f.eks. ≤ 1 mg/døgn).

Voksne

1 til 3 mg daglig.

Pediatrisk populasjon

Kolkisin skal kun forskrives til barn under tilsyn av medisinsk spesialist med nødvendig kunnskap og erfaring.

En startdose bør administreres oralt etter alder:

- 0,5 mg/døgn hos barn under 5 år
- 1 mg/døgn for barn mellom 5 og 10 år
- 1,5 mg/døgn for barn over 10 år

Hos barn med amyloid nefropati kan det være nødvendig med høyere daglig dose opp til 2 mg/døgn.

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

Spesielle populasjoner

Samtidig behandling med kolkisin og flere andre legemidler, hovedsakelig hemmere av cytokrom P450 (f.eks. CYP3A4)/P-glykoprotein (P-gp)-hemmere, har vist å øke risiko for kolkisintoksisitet. Hvis en pasient har fått samtidig behandling med en moderat eller potent CYP3A4-hemmer eller en P-gp-hemmer, bør maksimal anbefalt dosering av oral kolkisin reduseres, og pasienten bør overvåkes nøye for bivirkninger av kolkisin.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tabletten bør svelges med et glass vann.

For barn under 1 år bør en oral oppløsning av kolkisin vurderes.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor 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

Kolkisin er potensielt toksisk. Det er derfor viktig å ikke overskride dosen som er forskrevet av en spesialist med nødvendig kunnskap og erfaring. Kolkisin har et smalt terapeutisk vindu.

Administreringen skal avbrytes dersom det oppstår toksiske symptomer som kvalme, oppkast, magesmerter eller diaré.

Hvis pasientene utvikler tegn eller symptomer som kan indikere bloddyskrasi, som feber, stomatitt, sår hals eller forlenget blødning, skal behandling med kolkisin seponeres umiddelbart og full hematologisk undersøkelse skal foretas umiddelbart.

Forsiktighet bør utvises ved:

- Nedsatt lever- eller nyrefunksjon
- Kardiovaskulær sykdom
- Gastrointestinal sykdom
- Eldre og svekkede pasienter
- Pasienter med avvik i blodverdier

Kolkisin kan forårsake alvorlig benmargsdepresjon (agranulocytose, aplastisk anemi, trombocytopeni). Forandring i blodverdiene kan komme gradvis eller svært brått. Spesielt aplastisk anemi har høy dødelighet. Regelmessige undersøkelser av blodtall er viktig. Hvis hudreaksjoner forekommer, skal blodtall sjekkes umiddelbart.

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

Samtidig administrering av P-gp-hemmere og/eller sterke CYP3A4-hemmere øker eksponeringen for kolkisin, noe som kan føre til kolkisinindusert toksisitet, inkludert dødsfall. Dersom behandling med en P-gp-hemmer eller en sterk CYP3A4-hemmer er nødvendig hos pasienter med normal nyre og/eller leverfunksjon, anbefales en reduksjon i kolkisindosen (se pkt. 4.2 og 4.5), og pasientene bør overvåkes nøye for bivirkninger av kolkisin.

Hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon bør kombinert bruk av kolkisin og P-gp-hemmere og/eller sterke CYP3A4-hemmere unngås om mulig, da det kan være vanskelig å forutse og kontrollere systemisk eksponering for kolkisin.

I ekstraordinære tilfeller, der fortsatt bruk av kolkisin er vurdert å være gunstig, når man starter behandlingen med P-gp-hemmere og/eller sterk CYP3A4-hemmer til tross for potensiell risiko for overdosering bør kolkisindosen reduseres vesentlig og nøye klinisk overvåking gjennomføres.

Langtidsbruk av kolkisin kan assosieres med vitamin B12-mangel.

Langtidsbruk av kolkisin kan assosieres med vitamin B12-mangel.

Når kolkisin brukes til behandling av akutt urinsyregikt eller som profylakse mot urinsyregiktanfall ved oppstart av behandling med urikosuriske legemidler

Pasienter må informeres grundig om potensiell risiko ved mulig graviditet og hvilke effektive prevensjonsmetoder som bør benyttes. Kvinnelige pasienter bør bruke effektiv prevensjon under og i minst tre måneder etter avsluttet kolkisinbehandling (se pkt. 4.6). Basert på bekymring for potensiell skade av sædceller (se pkt. 5.3) bør mannlige pasienter ikke få barn i løpet av og minst seks måneder etter avsluttet kolkisinbehandling (se pkt. 4.6).

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen langtidsdata for bruk hos pediatriske pasienter. Bruk av kolkisin hos barn er primært indisert for indikasjonen FMF.

Colchicine Strides inneholder laktose og natrium

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

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 mangelfullt dokumentert. Ut fra typen bivirkninger, anbefales det å utvise forsiktighet ved samtidig administrering av legemidler som kan påvirke blodverdiene eller ha en negativ påvirkning på lever- og/eller nyrefunksjon.

I tillegg kan virkestoffer som cimetidin og tolbutamid redusere kolkisinmetabolismen og føre til økt plasmanivåer av kolkisin.

Kolkisin er et substrat for både CYP3A4 og transportproteinet P-gp. Ved forekomst av CYP3A4- eller P-gp-hemmere vil konsentrasjonen av kolkisin i blodet øke. Toksisitet, inkludert fatale tilfeller, har vært rapportert ved samtidig bruk av CYP3A4 eller P-gp-hemmere som makrolider (klaritromycin og erytromycin), ciklosporin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, hiv-proteasehemmere og kalsiumkanalantagonister som verapamil og diltiazem. Ved samtidig bruk av azitromycin og kolkisin har det vært rapportert en økning i plasmanivåene av kolkisin.

Under behandling med azitromycin og etter seponering er klinisk oppfølging og mulig oppfølging av serumnivåer av kolkisin nødvendig (se pkt. 4.4).

Grapefruktjuice kan øke plasmanivåene av kolkisin. Grapefruktjuice bør derfor ikke inntas sammen med kolkisin.

Hvis behandling med en P-gp-hemmer (f.eks. ciklosporin, verapamil eller kinidin) eller en sterk CYP3A4-hemmer (f.eks. ritonavir, atazanavir, indinavir, klaritromycin, telitromycin, itraconazol eller ketokonazol) er nødvendig hos pasienter med normal nyre- eller leverfunksjon, kan tilpasning av kolkisindosen være nødvendig. 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 fremkalles ved en endret funksjon i intestinal mucosa.

Faren for myopati og rabdomyolyse øker ved kombinasjon av kolkisin med statiner, fibrater, ciklosporin eller digoksin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier indikerer reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Når kolkisin brukes til behandling av FMF

En moderat mengde data om gravide kvinner med FMF indikerer ingen misdannelser eller føto-/neonatal toksisitet av kolkisin. Siden ubehandlet FMF også kan påvirke graviditeten negativt, bør bruk av kolkisin under graviditet veies opp mot potensiell risiko og kan vurderes ved klinisk behov.

Når kolkisin brukes til behandling av akutt urinsyregikt eller som profylakse mot urinsyregiktanfall ved oppstart av behandling med urikosuriske legemidler

Det foreligger begrenset mengde data fra bruk av kolkisin hos gravide kvinner med urinsyregikt. Som et forsiktighetsiltak bør bruk av kolkisin i denne pasientgruppen og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker effektiv prevensjon, unngås. Behandling kan kun vurderes dersom andre behandlingsalternativer, inkludert NSAIDs og glukokortikoider, ikke er aktuelt.

Kvinnelige pasienter må bruke effektiv prevensjon under og i minst tre måneder etter avsluttet kolkisinbehandling (se pkt. 4.4). Hvis det likevel oppstår graviditet i løpet av denne tidsperioden, bør genetisk veiledning gis.

Amming

Kolkisinmetabolitter er funnet hos nyfødte/spedbarn som ammes av behandlede kvinner. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effekten av kolkisin hos nyfødte/spedbarn. Kolkisin bør ikke brukes hos ammende kvinner med urinsyregikt. Hos ammende mødre med FMF må det tas en beslutning om å avbryte ammingen eller å avbryte/avstå fra kolkisinbehandling etter vurdering av fordelene med amming for barnet og fordelene med behandling for kvinnen.

Fertilitet

Dyrestudier har vist at administrering av kolkisin kan påvirke spermatogenesis negativt (se pkt. 5.3). Sjeldne tilfeller av reversibel oligospermi og azospermi hos menn er kjent fra litteraturen.

Når kolkisin brukes til behandling av FMF

Da ubehandlet FMF også kan føre til infertilitet, bør bruk av kolkisin veies mot potensiell risiko og behandling kan vurderes ved klinisk behov.

Når kolkisin brukes til behandling av akutt urinsyregikt eller som profylakse mot urinsyregiktanfall ved oppstart av behandling med urikosuriske legemidler

Mannlige pasienter bør ikke få barn i løpet av og minst seks måneder etter avsluttet kolkisinbehandling (se pkt. 4.4). Hvis det likevel oppstår graviditet i løpet av denne tidsperioden, bør genetisk veiledning gis.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen data er tilgjengelig når det gjelder påvirkningen av kolkisin på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Muligheten for døsighet og svimmelhet bør imidlertid tas i betraktning.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er observert.

Hyppigheten er ikke kjent med mindre de er oppført under en av 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

Beinmargsdepresjon med agranulocytose og aplastisk anemi

Nevrologiske sykdommer

Perifer nevritt, nevropati

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: magesmerter, kvalme, oppkast 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

Faryngolaryngeal smerte

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vitamin B12-mangel

Pediatrisk populasjon

Langtidssikkerhetsdata er ikke tilgjengelig 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 toksisk i overdose. Pasienter med spesiell risiko for toksisitet er de med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, gastrointestinal sykdom eller hjertesykdom, små barn og pasienter med høy alder. Etter en overdose av kolkisin må alle pasienter, selv ved fravær av tidlige symptomer, henvises til umiddelbar medisinsk vurdering.

Symptomer:

Symptomer på akutt overdosering kan være forsinket (3 timer i gjennomsnitt): kvalme, oppkast, magesmerter, hemoragisk gastroenteritt, volumdepleksjon, forstyrrelser i elektrolyttbalansen, leukocytose, hypertensjon i alvorlige tilfeller.

Den andre fasen med livstruende komplikasjoner utvikles 24 til 72 timer etter administrering av legemidlet: multiorgansvikt, akutt nyresvikt, forvirring, koma, økende perifer motorisk og sensorisk nevropati, myokarddepresjon, pancytopeni, arytmier, respirasjonssvikt, disseminert intravaskulær koagulasjon (DIK). Død er vanligvis et resultat av respirasjonsdepresjon og kardiovaskulær kollaps. Dersom pasienten overlever, kan restitusjonen ledsages av tilbakevendende leukocytose og reversibel alopesi med oppstart omtrent én uke etter første inntak.

Behandling:

Det finnes ingen motgift.

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

Vurder oralt aktivt kull innen 1 time etter ankomst på sykehus ved inntak av mer enn 0,1 mg/kg kroppsvekt hos voksne og innen 1 time etter inntak hos barn, uansett hvor stor mengde som er inntatt. Hemodialyse har ingen virkning (høyt tilsynelatende distribusjonsvolum). Tett klinisk og biologisk overvåking på sykehus.

Symptomatisk og støttende behandling: respirasjonskontroll, vedlikehold av blodtrykk og sirkulasjon, korrigering av forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen.

Fatal (dødelig) 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, midler uten virkning på urinsyreomsetningen. ATC-kode: M04AC01

Virkningsmekanisme

Kolkisins virkningsmekanisme i behandlingen av urinsyregikt er ikke fullstendig kjent.

Urinsyrekrystaller fagocytteres av leukocytter. På denne måten frigis inflammatoriske faktorer.

Kolkisin hemmer disse prosessene. Andre egenskaper til kolkisin, slik som interaksjon med mikrotubuli, kan også bidra til virkningen. Effekten inntreffer ca. 12 timer etter oral administrering og er maksimal etter 1 til 2 dager.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Kolkisin absorberes raskt og tilnærmet fullstendig etter oral administrering. Maksimale plasmakonsentrasjoner oppnås vanligvis etter 30 til 120 minutter.

Distribusjon

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

Eliminasjon

Kolkisin metaboliseres delvis i leveren og deretter delvis via gallen. Det utskilles hovedsakelig (80 %) i uendret form og som metabolitter i feces. 10–20 % utskilles i urinen. Halveringstiden i plasma er 30–60 minutter og omtrent 60 timer i leukocytter.

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data fra bruk hos barn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kolkisin forårsaker DNA-skade *in vitro*, og kromosomavvik ble observert *in vivo*. Ingen toksisitetsdata er tilgjengelig fra egen preklinisk forskning.

Dyrestudier har vist at kolkisin-indusert forstyrrelse av mikrotubulidannelse har en effekt på meiose og mitose. Etter kolkisineksponering er det påvist redusert spermatall og sædceller med unormal morfologi hos hanndyr. Dosene som ble brukt i disse studiene, var vesentlig høyere enn dosen som ble forskrevet for bruk hos pasienter. Høye doser kolkisin kan forårsake teratogenisitet og embryotoksitet hos mus, rotter og kaniner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Natriumstivelseglykolat
Povidon (E1201)
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit, ugjennomsiktig PVC-aluminiumblister i eske med 12, 30 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Strides Nordic ApS
Dronningens Tværgade 9
1302 København K
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

23-15613

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. november 2023

10. OPPDATERINGSDATO

29.11.2023