

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Colrefuz 500 mikrogrammaa, tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 500 mikrogrammaa kolkisiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 59 mg laktoosimonohydraattia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, halkaisijaltaan 6 mm:n kokoinen, litteä ja viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "0.5".

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset:

- Akuutin kihdin hoitoon
- Kihdikohtauksen estolääkkeenä allopurinolihoidon ja urikosuuristen lääkkeiden aloituksen aikana

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

*Akuutin kihdikohtauksen hoito:*

Alkuun 1 mg (2 tablettia) ja tästä tunnin kuluttua 500 mikrogrammaa (1 tabletti). Lisää tabletteja ei saa ottaa 12 tuntiin. 12 tunnin kuluttua hoitoa voidaan tarpeen mukaan jatkaa enimmäisannoksella 500 mikrogrammaa (1 tabletti) 8 tunnin välein kunnes oireet helpottuvat. Hoitojakson tulisi päättyä kun oireet ovat helpottuneet tai kun yhteensä 6 mg (12 tablettia) on otettu. Hoitojaksossa ei tulisi ottaa enempää kuin 6 milligrammaa (12 tablettia). Kun hoitajakso on saatu päätökseen, uutta hoitojaksoa ei saa aloittaa ainakaan 3 päivään (72 tuntiin).

*Kihdikohtauksen estolääkkeenä allopurinolihoidon ja urikosuuristen lääkkeiden käytön aloituksen aikana:*

500 mikrogrammaa kaksi kertaa päivässä.

Hoidon kestosta tulisi päättää, kun sellaiset seikat kuten kohtauksien esiintyvyys, kihdin kesto ja kyhmyjen esiintyvyys ja koko, on arvioitu.

#### Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Lääkevalmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, annosta on pienennettävä tai annosväliä pidennettävä. Tällaisia potilaita on seurattava huolellisesti kolkisiinin haittavaikutusten varalta (ks. myös kohta 5.2).

Jos potilaalla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta, ks. kohta 4.3.

#### Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Lääkevalmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on lievä/kohtalainen maksan vajaatoiminta. Tällaisia potilaita on seurattava huolellisesti kolkisiinin haittavaikutusten varalta.

Jos potilaalla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta, ks. kohta 4.3.

#### Iäkkäät potilaat

Käytössä on noudatettava varovaisuutta.

#### Antotapa

Suun kautta.

Tabletit on nieltävä kokonaisina vesilasillisen kera.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Potilaat, joilla on veren dyskrasia
- Raskaus
- Imetys
- Hedelmällisessä iässä olevat naiset, elleivät he käytä tehokasta ehkäisyä
- Potilaat, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta
- Potilaat, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta
- Kolkisiinia ei saa käyttää potilaille, jotka saavat hemodialyysihoitoa, sillä kolkisiinini ei poistu dialyysillä tai verenvaihdolla.
- Kolkisiinini on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta ja käyttävät P-glykoproteiinin (P-gp) estäjää tai vahvaa CYP3A4:n estäjää (ks. kohta 4.5).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Kolkisiinini on mahdollisesti toksinen, joten on tärkeää, että tarpeellisen tiedon ja kokemuksen omaavan lääkärin määräämää annosta ei ylitetä.

Kolkisiinilla on kapea terapeutinen leveys. Lääkkeen anto on lopetettava, jos toksisia oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua tai ripulia ilmenee.

Kolkisiinini voi aiheuttaa vaikea-asteista luuydinlammaa (agranulosytoosi, aplastinen anemia, trombositopenia). Verisolujen määrien muutokset voivat olla asteittaisia tai hyvin äkillisiä. Erityisesti aplastiseen anemiaan liittyy korkea kuolleisuus. Veren kuvan säännöllinen seuranta on ensiarvoisen tärkeää.

Jos potilaalle kehittyy merkkejä tai oireita, jotka voisivat viitata verisolujen dyskrasiaan (esim. kuumetta, suutulehdus, kurkkukipua, pitkittynyttä verenvuotoa, mustelmia tai ihosairauksia), kolkisiinihoito on lopetettava välittömästi ja kattava hematologinen tutkimus on tehtävä välittömästi.

Seuraavissa tapauksissa on noudatettava varovaisuutta:

- maksan tai munuaisten vajaatoiminta
- kardiovaskulaarinen sairaus
- ruuansulatushäiriöt
- iäkkäät ja heikot potilaat

- potilaat, joilla on muutoksia verisolujen määrissä.

Potilaat, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta, on seurattava huolellisesti kolkisiinin haittavaikutusten varalta (ks. kohta 5.2).

P-gp:n estäjien ja/tai kohtalaisten tai vahvojen CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö lisää kolkisiinin altistumaa, mikä voi johtaa kolkisiinin aiheuttamaan toksisuuteen, kuolemantapaukset mukaan lukien. Jos P-gp:n estäjien tai kohtalaisten tai vahvojen CYP3A4:n estäjien käyttö on tarpeen potilailla, joiden munuaisten ja maksan toiminta on normaali, suositellaan kolkisiiniannoksen pienentämistä tai kolkisiinihoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.5).

#### Apuaineet

##### *Laktoosi*

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

##### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mml natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Kolkisiini on sekä CYP3A4:n että kuljettajaproteiini P-gp:n substraatti. Jos veressä on CYP3A4:n tai P-gp:n estäjiä, veren kolkisiinipitoisuus nousee. Toksisuutta, mukaan lukien kuolemantapauksia, on raportoitu CYP3A4:n tai P-gp:n estäjien, kuten makrolidien (klaritromysiini ja erytromysiini), siklosporiinin, ketokonatsolin, itrakonatsolin, vorikonatsolin, HIV-proteaasin estäjien, kalsiumkanavan estäjien (verapamiili ja diltiatseemi) ja disulfiraamin samanaikaisen käytön yhteydessä (ks. kohta 4).

Makrolidiantibioottien, kuten atsitromysiinin, ja P-glykoproteiinin substraattien (kuten kolkisiinin) samanaikaisen käytön on raportoitu johtaneen P-glykoproteiinisubstraatin pitoisuuden nousuun seerumissa. Näin ollen riski mahdollisesti suurentuneille kolkisiinipitoisuuksille seerumissa on otettava huomioon, jos kolkisiinia ja atsitromysiiniä annetaan samanaikaisesti.

Kliininen seuranta, sekä mahdollisesti kolkisiinipitoisuuden seuranta seerumista, ovat tarpeen atsitromysiinihoidon aikana sekä sen päättymisen jälkeen.

Kolkisiini on vasta-aiheista sellaisille munuaisten tai maksan vajaatoiminnasta kärsiville potilaille, jotka käyttävät P-gp:n estäjää (esim. siklosporiinia, verapamiilia tai kinidiinia) tai vahvaa CYP3A4:n estäjää (esim. ritonaviriä, atatsanaviiria, indinaviiria, klaritromysiiniä, telitromysiiniä, itrakonatsolia tai ketokonatsolia) (ks. kohta 4.3).

Jos P-gp:n estäjien tai kohtalaisten tai vahvojen CYP3A4:n estäjien käyttö on tarpeen potilailla, joiden munuaisten ja maksan toiminta on normaalia, kolkisiiniannoksen pienentämistä tai kolkisiinihoidon keskeyttämistä suositellaan (ks. kohta 4.4). Kolkisiiniannoksen pienentämistä neljanteenosaan suositellaan, jos valmistetta annetaan samanaikaisesti P-gp:n estäjän ja/tai vahvan CYP3A4:n estäjän kanssa. Kolkisiiniannoksen puolittamista suositellaan, jos valmistetta annetaan samanaikaisesti kohtalaisen CYP3A4:n estäjän kanssa.

Alla olevassa taulukossa esitetään yhteenveto *in vivo* -tutkimuksissa havaittujen kolkisiinin ja vahvojen ja kohtalaisten CYP3A4:n estäjien ja P-gp:n estäjien yhteisvaikutusten laajuudesta.

0,6 mg:n kerta-annos kolkisiinia ilman seuraavia lääkkeitä tai niiden kanssa:	Koehenkilöiden lukumäärä	Prosentuaalinen muutos kolkisiinin farmakokineettisissä parametreissa		Ohjeet annoksen pienentämiseen:
		C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-t</sub>	
<b>Vahvat CYP3A4:n</b>				Annoksen

<b>estäjät</b> Klaritromysiini 250 mg kahdesti päivässä 7 päivän ajan	N=23	297	339	pienentäminen neljänteeseenosaan. Akuutin kihdin hoitjakson saa toistaa aikaisintaan kolmen päivän kuluttua.
Ketokonatsoli 200 mg kahdesti päivässä 5 päivän ajan	N=24	190	287	
Ritonaviiri 100 mg kahdesti päivässä 5 päivän ajan	N=18	267	345	
<b>Kohtalaiset CYP3A4:n estäjät</b> Verapamiili ER 240 mg kerran päivässä 5 päivän ajan	N=24	130	188	Annoksen puolittaminen. Akuutin kihdin hoitjakson saa toistaa aikaisintaan kolmen päivän kuluttua.
Diltiatseeemi ER 240 mg kerran päivässä 7 päivän ajan	N=20	129	177	
Greippimehu 240 ml kahdesti päivässä 4 päivän ajan	N=21	93	95	
<b>Potentit P-gp:n estäjät</b> Siklosporiini 100 mg:n kerta-annos	N=23	324	317	Annoksen pienentäminen neljänteeseenosaan. Akuutin kihdin hoitjakson saa toistaa aikaisintaan kolmen päivän kuluttua.

ER = Extended Release, eli hitaasti lääkeainetta vapauttava lääkekuoto

Ottaen haittavaikutusten luonteen huomioon, verisolujen määrään vaikuttavien tai maksan ja/tai munuaisten toimintaan haitallisesti vaikuttavien lääkkeiden samanaikaisessa annossa on noudatettava varovaisuutta.

Lisäksi lääkeaineet, kuten simetidiini ja tolbutamidi, heikentävät kolkisiinin metaboliaa, jolloin kolkisiinin plasmapitoisuus nousee.

Greippimehu voi nostaa kolkisiinin pitoisuutta plasmassa. Greippimehua ei siksi saa nauttia yhdessä kolkisiinin kanssa.

Suolen limakalvon toiminnan muutos voi aiheuttaa korjautuvan syanokobalamiinin (B12-vitamiinin) imeytymishäiriön.

Myopatian ja rbdomyolyysin riski kasvaa, jos kolkisiinia käytetään samanaikaisesti statiinien, fibraattien, siklosporiinin tai digoksiinin kanssa.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Hedelmällisyys

Kolkisiinin anto eläimille on aiheuttanut merkittävää hedelmällisyyden heikkenemistä.

### Raskaus

Kolkisiini on genotoksista *in vitro* ja *in vivo* ja se on havaittu teratogeeniseksi eläinkokeissa (ks. kohta 5.3). Kolkisiinin käyttö raskauden aikana on siksi vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

### Imetys

Kolkisiini erittyy rintamaitoon. Siksi kolkisiinin käyttö on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kolkisiinin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tietoa. Uneliaisuuden ja huimauksen mahdollisuus on otettava huomioon.

## 4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu.

Yleisyys on ilmoitettu seuraavan luokittelun mukaan:

Hyvin yleiset (> 1/10)

Yleiset (> 1/100, < 1/10)

Melko harvinaiset (> 1/1 000, < 1/100)

Harvinaiset (> 1/10 000, < 1/1 000)

Hyvin harvinaiset (< 1/10 000)

Tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

### Veri ja imukudos

Tuntemattomat: luuydinloma, johon liittyy agranulosytoosi, aplastinen anemia ja trombosytopenia.

### Hermosto

Tuntemattomat: perifeerinen neuriitti, neuropatia.

### Ruoansulatuselimistö

Yleiset: vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli.

Tuntemattomat: ruoansulatuskanavan verenvuoto.

### Maksa ja sappi

Tuntemattomat: maksatoksisuus.

### Iho ja ihonalainen kudος

Tuntemattomat: alopesia, ihottuma.

### Luusto, lihakset ja sidekudos

Tuntemattomat: myopatia ja rabdomyolyysi.

### Munuaiset ja virtsatiet

Tuntemattomat: munuaisvaurio.

### Sukupuolielimet ja rinnat

Tuntemattomat: amenorrea, dysmenorrea, oligospermia, atsoospermia.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Kolkisiinilla on kapea terapeutinen leveys ja sen yliannostus on erittäin toksinen. Erityisessä toksisuusriskissä ovat potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta, ruuansulatuselimistön sairaus tai sydänsairaus, tai jotka ovat hyvin nuoria tai hyvin iäkkäitä.

Kolkisiiniyliannostuksen jälkeen kaikki potilaat on ohjattava välittömästi lääkärin arvioitavaksi, vaikka heillä ei olisi varhaisia oireita.

### Kliiniset oireet:

Akuutin yliannostuksen oireet voivat viivästyä (keskimäärin kolme tuntia). Niitä ovat pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, vuotava gastroenteriitti, hypovolemia, elektrolyyttien poikkeamat, leukosytoosi ja hypotensio vaikea-asteisissa tapauksissa. Toinen vaihe, johon liittyy hengenvaarallisia komplikaatioita, kehittyy 24 – 72 tunnin kuluessa lääkkeen otosta. Siihen kuuluu monielinvajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta, sekavuus, kooma, paheneva perifeerinen motorinen ja sensorinen neuropatia, sydänlihasklamppa, pansytopenia, rytmihäiriöt, hengityselinten vajaatoiminta ja konsumptiokoagulopatia. Hengityselinloma ja kardiovaskulaarinen kollapsi johtavat yleensä kuolemaan. Jos potilas selviää, toipumiseen voi liittyä rebound-leukosytoosi ja korjaantuva alopesia, jotka ilmenevät noin viikon kuluttua lääkkeenotosta.

### Hoito:

Antidootia ei ole saatavilla.

Toksisten aineiden poistaminen mahahuuhtelulla yhden tunnin kuluessa akuutista myrkytyksestä. Suun kautta otettavan lääkehiilen käyttöä voidaan harkita aikuisille, jotka ovat nieleet yli 0,1 mg painokiloa kohti, ja lapsille määrästä riippumatta, tunnin kuluessa asian toteamisesta.

Hemodialyysillä ei ole tehoa (korkea näennäinen jakautumistilavuus).

Tiivis kliininen ja biologinen seuranta sairaalaympäristössä.

Oireenmukainen ja supportiivinen hoito: hengityksen seuranta, verenpaineen ja verenkierron ylläpito, neste- ja elektrolyyttitasapainojen korjaus.

Kuolemaan johtava annos vaihtelee aikuisilla suuresti (7 - 65 mg:n kerta-annos), mutta on yleisesti ottaen noin 20 mg.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kihtilääkkeet, virtsahappometaboliaan vaikuttamattomat valmisteet.  
ATC-koodi: M04AC01

AGREE (Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation) -tutkimuksessa verrattiin pieni- ja suuriannoksista kolkisiinihoitoa käyttämällä satunnaistettua ja lumekontrolloitua mallia.

Suuriannoksinen pidennetty kolkisiinihoito (yhteensä 4,8 mg 6 tunnin aikana) verrattiin lumelääkehoitoon ja pieniannoksisen lyhennettyyn hoitoon (yhteensä 1,8 mg 1 tunnin aikana, eli 1,2 mg ja sen jälkeen 0,6 mg tunnin päästä). Molemmat kolkisiinihoidot olivat merkittävästi tehokkaampia kuin lumelääkehoito. Suuriannoksisessa ryhmässä vasteen saavutti 32,7 % potilaista, pieniannoksisessa ryhmässä 37,8 % potilaista ja lumeryhmässä 15,5 % potilaista ( $P = 0,034$  ja vastaavasti  $P = 0,005$  verrattuna lumelääkkeeseen). Tulokset ensisijaisessa 24 tunnin päätepisteessä osoittivat parempaa turvallisuutta pienannoksiselle kolkisiinihoidolle ilman tehon menetystä verrattuna suuriannoksisen kolkisiinihoitoon varhaisen akuutin kiertokohdauksen hoitoon (itseannosteltuna 12 tunnin sisällä kohtauksen alkamisesta). Tämän tutkimuksen farmakokineettinen analyysi osoitti, että kolkisiinin pitoisuus plasmassa pieneni merkittävästi noin 12 tuntia annon jälkeen terveillä vapaaehtoisilla.

Kolkisiinin käyttö estolääkkeenä (0,6 mg kaksi kertaa päivässä) aloitettaessa hoitoa allopurinolilla krooniseen kihtiarttriittiin vähensi akuuttien kohtausten yleisyyttä ja vaikeusastetta ja vähensi toistuvien kohtausten todennäköisyyttä. Hoitoa voidaan jatkaa enintään 6 kuukautta kliinisten tietojen perusteella. Tarvitaan prospektiivisiä, satunnaistettuja ja kontrolloituja tutkimuksia, jotta voidaan tarkemmin arvioida enintään 6 kuukauden, 6 kuukauden kuluttua tapahtuvaa ja pitkällä aikavälillä tapahtuvaa estolääkitystä kohtauksiin.

Kolkisiinin toimintamekanismia kihdin hoidossa ei tarkasti tunneta. Kolkisiinin oletetaan estävän uraattikiteisiin kohdistuvaa tulehduksellista vastetta, estämällä granulosityttien migraatiota tulehtuneelle alueelle. Tätä voivat edistää myös kolkisiinin muut ominaisuudet, kuten yhteisvaikutukset mikrotubulusten kanssa. Vaikutus alkaa noin 12 tunnin kuluttua oraalista lääkkeenotosta ja se on suurimmillaan 1 – 2 päivän kuluttua.

## 5.2. Farmakokineetiikka

Oraalisen lääkkeenannon jälkeen kolkisiinin imeytyy nopeasti ja lähes kokonaan. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan yleensä 30 – 120 minuutin kuluttua. Terminaalinen puoliintumisaika on 3 – 10 tuntia. Sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 30 %. Kolkisiinin metaboloituu osittain maksassa ja sitten osittain sapessa. Se kerääntyy leukosyytteihin. Kolkisiinin erittyy suuressa määrin (80 %) muuttumattomana ja metaboliitteina ulosteisiin. 10 - 20 % erittyy virtsaan.

### Munuaisten vajaatoiminta

Terveillä koehenkilöillä kolkisiinin erittyy virtsaan merkittävässä määrin. Kolkisiinin puhdistuma pienenee potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Kolkisiinin kokonaispuhdistuma elimistössä pieneni 75 % potilailla, joilla on dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus.

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta kolkisiinin farmakokineetiikkaan arvioitiin tutkimuksessa, johon otettiin familiaalista Välimeren kuumetta (familial Mediterranean fever, FMF) sairastavia potilaita, viisi naista ja neljä miestä, joilla joko oli ( $n=4$ ) tai ei ollut ( $n=5$ ) munuaisten vajaatoiminta. Henkilöiden keski-ikä oli 30 vuotta (väliltä 19–42 vuotta). Kaikkien viiden munuaisten vajaatoimintapotilaan amyloidirappeuma todettiin koepalalla. Neljä heistä sai rutiininomaista hemodialyysiä ja yhden seerumin kreatiniinipuhdistuma oli 15 ml/min. Heillä luokiteltiin olevan vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta. Tutkimushenkilöt saivat 1 mg kolkisiinia lukuun ottamatta yhtä kirroosipotilasta, joka sai 500 mikrogrammaa. Kolkisiinipuhdistuman pienenemistä neljänteenosaan havaittiin potilailla, joilla oli munuaisten vajaatoiminta verrattuna munuaistoiminnaltaan normaaleihin potilaisiin ( $0,168 \pm 0,063$  l/h/kg vs.  $0,727 \pm 0,110$  l/h/kg). Terminaalinen puoliintumisaika oli  $18,8 \pm 1,2$  h vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja  $4,4 \pm 1,0$  h munuaistoiminnaltaan normaaleilla potilailla. Jakautumistilavuus oli samankaltainen ryhmien välillä. Kirroosipotilaan puhdistuma jäi kymmenenteenosaan verrattuna munuaistoiminnaltaan normaaleihin potilaisiin.

### *Pediatriset potilaat*

Lapsia koskevia farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Genotoksisuus

Eräässä tutkimuksessa bakteeritesti osoitti, että kolkisiinilla on lievästi mutageeninen vaikutus. Kahdessa muussa bakteeritestissä ja *Drosophila melanogaster* -testissä kolkisiini ei kuitenkaan ollut mutageeninen.

Testit ovat osoittaneet, että kolkisiini saa aikaan kromosomipoikkeamia ja mikrotumia ja aiheuttaa jonkinlaisia DNA-vaurioita.

#### Teratogeenisuus

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että kolkisiini on teratogeeninen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Esigelatinoitu tärkkelys  
Natriumtärkkelysglykolaatti  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Valkoinen läpinäkymätön PVC / paljas alumiinifolioläpipainopakkaus.

Läpipainopakkaukset: 20 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78



220 Hafnarfjordur  
Islanti

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

32225

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.7.2015  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5.6.2019

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

3.2.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Colrefuz 500 mikrogram tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 500 mikrogram kolkicin.

#### Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 59 mg laktosmonohydrat (se avsnitt 4.4)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

En vit till benvit, rund, 6 mm i diameter, platt tablett med fasade kanter, märkt med "0.5" på ena sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### Vuxna:

- Behandling av akut gikt.
- Profylax mot giktattack vid behandlingsinitering med allopurinol och urinsyrasänkande medel.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### Vuxna

##### *Behandling av akut giktattack:*

Startdos 1 mg (2 tabletter), åtföljt av 500 mikrogram (1 tablett) efter 1 timme. Inga fler tabletter får tas under de följande 12 timmarna. Efter 12 timmar kan behandlingen vid behov fortsätta, med en maximal dos på 500 mikrogram (1 tablett) var åttonde timme tills symtomen har gått över.

Behandlingen ska avslutas när symtomen har gått över eller när sammanlagt 6 mg (12 tabletter) har tagits. Maximalt 6 mg (12 tabletter) får tas under loppet av en behandling. Efter att en behandling har avslutats ska en ny behandling inte påbörjas förrän tidigast efter 3 dagar (72 timmar).

##### *Profylax mot giktattack vid behandlingsinitering med allopurinol och urinsyrasänkande medel:*

500 mikrogram två gånger dagligen.

Behandlingstiden ska bestämmas efter bedömning av faktorer så som skovfrekvens, längd på giktattackerna samt förekomst och storlek av tofi.

##### Patienter med nedsatt njurfunktion

Används med försiktighet hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion. Dosen bör sänkas eller intervallerna mellan doserna ökas för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Dessa patienter ska monitoreras noggrant för biverkningar orsakade av kolkicin (se även avsnitt 5.2).

För patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.3.

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

Används med försiktighet hos patienter med mild/måttligt nedsatt leverfunktion. Dessa patienter ska monitoreras noggrant för biverkningar orsakade av kolkicin.

För patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, se avsnitt 4.3.

#### Äldre

Används med försiktighet.

#### Administreringsätt

För oral administrering.

Tabletterna ska sväljas hela med ett glas vatten.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Patienter med bloddyskrasier
- Graviditet
- Amning
- Kvinnor i fertil ålder såvida inte effektiva preventivmetoder används
- Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion
- Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion
- Kolkicin ska inte användas hos patienter som genomgår hemodialys eftersom substansen inte kan elimineras med dialys eller utbytestransfusion.
- Kolkicin är kontraindicerat hos patienter med njur- eller leverfunktionsnedsättning som tar P-glykoproteinhämmare (P-gp) eller kraftiga CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Kolkicin är potentiellt toxiskt så det är viktigt att inte överskrida den dos som är förskrivna av läkare med relevant kunskap och erfarenhet.

Kolkicin har ett smalt terapeutiskt fönster. Behandlingen ska därför avslutas om toxiska symtom så som illamående, kräkningar, magsmärtor, diarré uppstår.

Kolkicin kan orsaka allvarlig benmärgsdepression (agranulocytos, aplastisk anemi, trombocytopeni). Förändringar i mängden blodceller kan ske gradvis eller väldigt plötsligt. Framförallt aplastisk anemi har en hög dödlighet. Regelbundna kontroller av blodbilden är väsentligt.

Om patienten påvisar tecken eller symtom som kan indicera bloddyskrasi, så som feber, stomatit, halsont, förlängd blödning, blåmärken eller hudbesvär, ska behandlingen med kolkicin omedelbart avbrytas och en komplett hematologisk undersökning genomföras omgående.

Försiktighet bör iaktas vid:

- Lever- eller njurfunktionsnedsättning
- Hjärt- och kärlsjukdomar
- Mag-tarmsjukdomar
- Äldre och försvagade patienter
- Patienter med förändringar i blodcellernas mängd.

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion ska noggrant monitoreras för biverkningar orsakade av kolkicin (se avsnitt 5.2).

Samtidig administrering med P-gp-hämmare och/eller måttliga eller kraftiga CYP3A4-hämmare kommer öka exponeringen av kolkicin, vilket kan leda till kolkicininducerad toxicitet, inklusive

dödsfall. Om behandling med P-gp eller en måttlig eller kraftig CYP3A4-hämmare krävs hos patienter med normal njur- och leverfunktion, rekommenderas en reducerad kolkicindos eller ett avbrytande av kolkicinbehandlingen (se avsnitt 4.5).

### Hjälpämnen

#### *Laktos*

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### *Natrium*

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Kolkicin är ett substrat för både CYP3A4 och transportproteinet P-gp. I närvaro av CYP3A4 eller P-gp-hämmare, ökar kolkicinkoncentrationen i blodet. Toxicitet, inklusive dödliga fall, har rapporterats vid samtidig användning av CYP3A4- eller P-gp-hämmare så som makrolider (klaritromycin och erytromycin), ciklosporin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, HIV-proteashämmare, kalciumkanalblockerare (verapamil och diltiazem) och disulfiram (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av makrolidantibiotika, inklusive azitromycin, och Pgp-substrat, såsom kolkicin, har rapporterats resultera i ökade serumkoncentrationer av Pgp-substratet. Om kolkicin och azitromycin administreras samtidigt måste därför risken för förhöjd koncentration av kolkicin i serum beaktas.

Klinisk monitorering och möjligen kontroll av kolkicinnivåer i serum är nödvändigt vid samtidig behandling med azitromycin och efter avslutad azitromycinbehandling.

Kolkicin är kontraindicerat hos patienter med njur- och leverfunktionsnedsättning som tar en P-gp-hämmare (t.ex. ciklosporin, verapamil och kinidin) eller kraftig CYP3A4-hämmare (t.ex. ritonavir, atazanavir, indinavir, klaritromycin, telitromycin, itraconazol eller ketokonazol) (se avsnitt 4.3).

En minskad dos kolkicin eller avbruten kolkicinbehandling rekommenderas för patienter med normal njur- och leverfunktion om det krävs en samtidig behandling med P-gp-hämmare eller måttlig till kraftig CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.4). En 4-faldig reduktion i kolkicindos rekommenderas vid samtidig administrering med P-gp-hämmare och/eller kraftig CYP3A4-hämmare. En 2-faldig reduktion i kolkicindos rekommenderas vid samtidig administrering med en måttlig CYP3A4-hämmare.

Omfattningen av interaktioner med kraftiga till måttliga CYP3A4-hämmare samt P-gp-hämmare från *in vivo*-studier sammanfattas nedan:

Endos på 0,6 mg kolkicin med eller utan:	Antal försökspersoner	% förändring i kolkicins farmakokinetiska parametrar		Guide för dosreduktion:
		C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-t</sub>	
<b>Kraftig CYP3A4-hämmare</b> Klaritromycin 250 mg 2 gånger/dag i 7 dagar	N=23	297	339	Till ¼ Akut giktbehandling ska inte repeteras tidigare än efter 3 dagar.
Ketokonazol 200 mg 2 gånger/dag i 5 dagar	N=24	190	287	

Ritonavir 100 mg 2 gånger/dag i 5 dagar	N=18	267	345	
<b>Måttlig CYP3A4- hämmare</b> Verapamil ER 240 mg 1 gång/dag i 5 dagar	N=24	130	188	Till ½ Akut giktbehandling ska inte repeteras tidigare än efter 3 dagar.
Diltiazem ER 240 mg 1 gång/dag i 7 dagar	N=20	129	177	
Grapefruktjuice 240 ml 2 gånger/dag i 4 dagar	N=21	93	95	
<b>Potent P-gp- hämmare</b> Ciklosporin 100 mg endos	N=23	324	317	Till ¼ Akut giktbehandling ska inte repeteras tidigare än efter 3 dagar.

ER = Extended release, d.v.s. läkemedelsform med långsam frisättning av läkemedlet.

Med tanke på typen av biverkningar, måste försiktighet iaktas vid samtidig administrering med läkemedel som kan påverka antalet blodceller eller ha negativ effekt på lever- och/eller njurfunktion.

Dessutom reducerar substanser som cimetidin och tolbutamid metabolismen av kolkicin med ökade plasmanivåer av kolkicin som följd.

Grapefruktjuice kan öka koncentrationen av kolkicin i plasma. Grapefruktjuice får därför inte tas samtidigt med kolkicin.

En reversibel malabsorption av cyanokobalamin (vitamin B12) kan induceras genom en förändrad funktion av slemhinnorna i magtarmkanalen.

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

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Fertilitet

Administrering av kolkicin till djur har inducerat en signifikant reduktion av fertiliteten.

##### Graviditet

Kolkicin är genotoxisk *in vitro* och *in vivo*, och har konstaterats vara teratogen i djurstudier (se avsnitt 5.3). Kolkicin är därför kontraindicerat vid graviditet (se avsnitt 4.3).

Kvinnor i fertil ålder måste använda någon effektiv preventivmetod under behandlingen.

##### Amning

Kolkicin utsöndras i bröstmjolk och läkemedlet är därför kontraindicerat för ammande kvinnor (se avsnitt 4.3).

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga detaljer finns angående kolkicins påverkan på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Dock ska den möjliga dåsigheten och yrseln tas i beaktande.

#### 4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har observerats.  
Frekvenserna listas under en av följande klassifikationer.

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 från tillgängliga data)

##### Blodet och lymfsystemet

Ingen känd frekvens: benmärgsdepression med agranulocytos, aplastisk anemi och trombocytopeni.

##### Centrala och perifera nervsystemet

Ingen känd frekvens: perifer neurit, neuropati.

##### Magtarmkanalen

Vanliga: buksmärta, illamående, kräkningar och diarré.  
Ingen känd frekvens: blödningar i magtarmkanalen.

##### Lever och gallvägar

Ingen känd frekvens: levertoxicitet.

##### Hud och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens: alopeci, hudutslag.

##### Muskuloskeletala systemet och bindväv

Ingen känd frekvens: myopati och rabdomyolys.

##### Njurar och urinvägar

Ingen känd frekvens: njurskada.

##### Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Ingen känd frekvens: amenorré, dysmenorré, oligospermi, azospermi.

##### 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 till:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea.

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

#### 4.9 Överdoser

Kolkicin har ett smalt terapeutiskt fönster och är extremt toxisk vid överdos. Patienter med särskilt föreliggande risk för toxicitet är patienter med njur- eller leverfunktionsnedsättning, gastrointestinal sjukdom eller hjärtsjukdom, och mycket unga eller mycket gamla patienter.

Vid överdosering av kolkicin ska samtliga patienter, även om tidiga symtom uteblir, remitteras för omedelbar medicinsk bedömning.

#### Kliniska symtom:

Symtomen på akut överdos kan vara fördröjda (i snitt med 3 timmar): illamående, kräkningar, buksmärta, blödande gastroenterit, vätskebrist, avvikande elektrolytnivåer, leukocytos och hypotension i allvarliga fall. Den andra fasen med livshotande komplikationer utvecklas inom 24 till 72 timmar efter administration av läkemedlet: multiorgansvikt, akut njursvikt, förvirring, koma, ökande perifer motorisk och sensorisk neuropati, hjärtmuskelförlamning, pancytopeni, arytmier, andningssvikt, disseminerad intravasal koagulation. Andningssvikt och kardiovaskulär kollaps leder i allmänhet till döden. Om patienten överlever, kan återhämtning åtföljas av rebound-leukocytos och reversibel alopeci, med start ungefär en vecka efter överdosen.

#### Behandling:

Ingen antidot finns.

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

Aktivt kol kan övervägas hos vuxna som har intagit mer än 0,1 mg/kg kroppsvikt inom 1 timme efter intag, och till barn oberoende av intagen mängd inom 1 timme efter intag.

Hemodialys har ingen effekt (hög skenbar distributionsvolym).

Noggrann klinisk och biologisk monitorering på sjukhus.

Symtomatisk och understödjande behandling: andningskontroll, upprätthållt blodtryck och cirkulation, justering av vätske- och elektrolytbalans.

Den dödliga dosen varierar brett (7 - 65 mg som engångsdos) för vuxna, men är generellt cirka 20 mg.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Giktmedel utan effekt på urinsyrametabolismen

ATC kod: M04AC01

I den randomiserade, placebokontrollerade AGREE (Acute Gout flare receiving Colchicine Evaluation)-studien jämfördes låg- och högdos-kolkicin. En förlängd högdoskolkicin (4,8 mg under 6 timmar) jämfördes mot placebo och mot en kort lågdoskur (1,8 mg under 1 timme, det vill säga 1,2 mg som följdes av 0,6 mg under 1 timme). Båda kolkicinurerna var signifikant mer effektiva än placebo med 32,7 % av patienterna som svarade på behandlingen i högdosgruppen, 37,8 % i lågdosgruppen och 15,5 % i placebogruppen ( $P = 0,034$  och  $P = 0,005$  respektive dos jämfört med placebo). Resultatet vid den primära ändpunkten på 24 h visar på bättre säkerhet vid lågdoskolkicin, utan förlorad effekt, i förhållande till högdoskolkicin vid tidig behandling av akut giktattack (självalministrering inom 12 timmar från skovstart). Den farmakokinetiska analysen av resultaten visade att halten av kolkicin i plasma minskade betydligt då cirka 12 timmar förflutit efter administrering till friska frivilliga försökspersoner.

Kolkicinprofylax (0,6 mg två gånger dagligen) vid initiering av allopurinol mot kronisk giktartit reducerade frekvensen och allvarlighetsgraden av akuta skov och reducerade sannolikheten för återkommande skov. Baserat på kliniska data, kan behandlingen kan fortgå i upp till 6 månader. Prospektiva, randomiserade och kontrollerade studier behövs för att vidare evaluera skov-profylax för upp till 6 månader, mer än 6 månader och långsiktigt över tid.

Kolkicins verkningsmekanism vid behandling av gikt är inte fullt förstådd. Kolkicin antas förhindra det inflammatoriska svaret mot uratkristaller genom en hämning av migrationen av granulocyter till det inflammerade området. Kolkicins övriga egenskaper, så som dess interaktioner med mikrotubuli,

kan också bidra till dess effekt. Vid oral administrering är tiden till effektstart ungefär 12 timmar, och maximal effekt uppnås inom 1–2 dagar.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Kolkicin absorberas snabbt och nästan fullständigt efter oral administration. Maximal plasmakoncentration nås vanligtvis efter 30 till 120 minuter. Den terminala halveringstiden är 3 till 10 timmar. Plasmaproteinbindningsgraden är ungefär 30 %. Kolkicin metaboliseras delvis av levern och därefter delvis av gallan. Det ackumuleras i leukocyter. Kolkicin utsöndras till stor del (80 %) i oförändrad form och som metaboliter i avföring. 10–20 % utsöndras i urin.

### Njurfunktionsnedsättning

Kolkicin har en signifikant utsöndring i urin hos friska försökspersoner. Clearance av kolkicin minskar hos patienter med nedsatt njurfunktion. Total clearance av kolkicin reducerades med 75 % hos patienter med njursjukdom i slutfas med pågående dialys.

Inverkan av en eventuell njurfunktionsnedsättning på farmakokinetiken hos kolkicin utvärderades i en studie med patienter med familjär medelhavsfeber (FMF). I studien deltog 5 kvinnor och 4 män både med ( $n = 4$ ) och utan ( $n = 5$ ) njurfunktionsnedsättning. Medelåldern var 30 år (mellan 19 och 42 år). Alla 5 patienter med njurfunktionsnedsättning hade biopsibevisad amyloidos; 4 stycken stod på rutinmässig hemodialysbehandling och 1 hade ett serumkreatininclearance på 15 ml/min. De klassificerades därför som att ha en allvarlig njurfunktionsnedsättning. Försökspersonerna fick 1 mg kolkicin, förutom 1 patient med cirros som fick 500 mikrogram. En minskning av clearance för kolkicin till en fjärdedel observerades hos patienter med njurfunktionsnedsättning jämfört mot dem med normal njurfunktion ( $0,168 \pm 0,063$  l/h/kg jämfört med  $0,727 \pm 0,110$  l/h/kg). Den terminala halveringstiden var  $18,8 \pm 0,2$  h för patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning och  $4,4 \pm 1,0$  h för dem med normal njurfunktion. Distributionsvolymen var snarlik mellan grupperna. Clearance hos patienten med cirros uppgick till en tiondel jämfört med clearance hos de patienter som hade normal njurfunktion.

### *Pediatrisk population*

Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för barn.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

### Genotoxicitet

I en studie indikerade ett bakteriellt test att kolkicin hade en lätt mutagen effekt. Dock visade två andra bakteriella test och ett test i *Drosophila melanogaster* att kolkicin inte var mutagent.

Tester har visat att kolkicin inducerar kromosomal aberration och mikronukleus och därmed orsakar en viss DNA-skada.

### Teratogenicitet

Djurförsök har visat att kolkicin är teratogent.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat  
Mikrokristallin cellulosa  
Pregelatiniserad stärkelse  
Natriumstärkelseglykolat



Magnesiumstearat

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Vit, ogenomskinlig blisterförpackning av PVC/aluminium.

Blister: 20 och 100 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Actavis Group PTC ehf  
Reykjavíkurvegur 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Island

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

32225

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 15.7.2015

Datum för den senaste förnyelsen: 5.6.2019

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

3.2.2020