Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Důležité upozornění!

Vzhledem k úzkému terapeutickému indexu kolchicinu nesmí být překročena doporučená maximální denní dávka. Předávkování, včetně přehlížení interakcí, může vést k fatální, velmi bolestivé a nezvratné intoxikaci s následkem smrti. Přečtěte si, prosím, části 4.4., 4.5., 4.8 a 4.9 tohoto SPC.

Před a po použití se léčivý přípravek musí uchovávat mimo dosah jiných osob.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Colcamedin 0,5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Colcamedin 0,5 mg tablety: Každá tableta obsahuje 0,5 mg kolchicinu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Přípravek Colcamedin 0,5 mg v lékové formě tablet obsahuje 50,50 mg monohydrátu laktózy jako plnivo.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Colcamedin 0,5 mg tablety:

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Dospělí

- Kolchicin je indikován k léčbě akutních záchvatů dny.

- Kolchicin je indikován k profylaxi akutních záchvatů dny během zahájení léčby snižující hladinu kyseliny močové.

Dospělí a pediatričtí pacienti (děti a dospívající)

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dna:

Akutní záchvat dny

Při akutním záchvatu dny se užije 2 až 3krát denně 0,5 mg, kterému může předcházet úvodní dávka 1 mg.

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

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

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

Profylaxe záchvatu dny:

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

Familiární středomořská horečka

Dospělí: 1–3 mg denně

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

Pediatrická populace:

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

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

– 0,5 mg/den u dětí mladších 5let,

– 1 mg/den u dětí ve věku 5–10let,

– 1,5 mg/den u dětí starších 10let.

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

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

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

Zvláštní skupiny

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

Pacienti s poruchou funkce jater a ledvin

Dna

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

Familiární středomořská horečka

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

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

Způsob podání

Perorální podání.

Tabletu je třeba zapít sklenicí vody.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
Pacienti s krevní dyskrazií
Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin
Pacienti s těžkou poruchou funkce jater

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Kolchicin má úzký terapeutický index. Pokud se objeví příznaky otravy, jako je nauzea, zvracení, bolesti břicha, průjem, musí být podávání přerušeno.
Pokud se u pacientů vyvinou známky nebo příznaky, které by mohly ukazovat na dyskrazii krevních buněk, jako je horečka, stomatitida, bolest v krku nebo dlouhodobé krvácení, ihned přerušte léčbu kolchicinem a proveďte úplné hematologické vyšetření.

V následujících případech se doporučuje opatrnost:
- porucha funkce jater a ledvin,
- kardiovaskulární onemocnění,
- gastrointestinální onemocnění,
- starší a oslabení pacienti,
- pacienti s abnormalitami krevního obrazu.

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

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

Současné podávání s inhibitory P-gp a/nebo silnými inhibitory CYP3A4 zvyšuje expozici kolchicinu, což může vést k toxicitě vyvolané kolchicinem včetně úmrtí. Je-li u pacientů s normální funkcí jater

a/nebo ledvin nutná léčba inhibitorem P-gp nebo silným inhibitorem CYP3A4, doporučuje se snížit dávku kolchicinu (viz body 4.2 a 4.5) a pacienti mají být pečlivě sledováni z hlediska nežádoucích účinků kolchicinu.
U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater, je-li to možné, je třeba se vyvarovat kombinovanému užívání kolchicinu a inhibitorů P-gp a/nebo silných inhibitorů CYP3A4, protože může být obtížné předvídat a kontrolovat systémovou expozici kolchicinu. Ve výjimečných případech, kdy je i přes potenciální riziko předávkování považováno za přínosné při nasazení inhibitorů P-gp a/nebo silných inhibitorů CYP3A4 pokračovat v podávání kolchicinu, je třeba výrazně snížit dávku kolchicinu a pacienta pečlivě klinicky monitorovat.

Dlouhodobé užívání kolchicinu může být spojeno s nedostatkem vitaminu B12.

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

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

Pediatrická populace

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

Pomocné látky

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

4.5 Interakce jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce s jinými léčivými přípravky nejsou téměř doloženy. Vzhledem k povaze nežádoucích účinků se doporučuje opatrnost při podávání léčivých přípravků, které mohou ovlivnit krevní obraz nebo nepříznivě ovlivnit funkci jater nebo ledvin.

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

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

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

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

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

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

Těhotenství

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

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

Nevelké množství údajů o těhotných ženách s FMF nenaznačuje žádnou malformační ani feto/neonatální toxicitu kolchicinu. Vzhledem k tomu, že průběh FMF bez léčby může také negativně ovlivnit těhotenství, má být použití kolchicinu během těhotenství zváženo s ohledem na potenciální rizika, a v případě klinické potřeby může být zvažováno.

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

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

Kojení

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Byly pozorovány následující nežádoucí účinky.
Jejich četnost není známá, pokud nejsou uvedeny v některé z následujících klasifikací:
Velmi časté (≥1/10)
Časté (≥1 /100, <1/10)
Méně časté (≥1/1 000, <1/100)
Vzácné (≥1 /10 000, <1/1 000)
Velmi vzácné (<1/10 000)
Není známo: (z dostupných údajů nelze určit)

Třídy orgánových systémů	**Četnost**	**Nežádoucí účinky**
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Útlum kostní dřeně s agranulocytózou, aplastickou anemií a trombocytopenií
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	Nedostatek vitaminu B12
Poruchy nervového systému	Není známo	Periferní neuritida, neuropatie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Není známo	Faryngolaryngeální bolest
Gastrointestinální poruchy	Časté	bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Hepatotoxicita
Poruchy ledvin a močových cest	Není známo	poškození ledvin
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Není známo	Alopecie, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Není známo	Myopatie a rhabdomyolýza
Poruchy reprodukčního systému a onemocnění prsu	Není známo	Amenorea, dysmenorea, oligospermie, azoospermie

Hlášení podezření na nežádoucí účinky:
Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře: sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování
Kolchicin má úzký terapeutický index a při předávkování je extrémně toxický. Riziko toxicity je vyšší zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater, s gastrointestinálním onemocněním nebo s onemocněním srdce a u velmi mladých nebo velmi starých pacientů.
Po předávkování kolchicinem jsou všichni pacienti i při absenci časných příznaků odesláni k okamžitému lékařskému vyšetření.

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

Terapie:
Žádné antidotum není k dispozici.

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

Hemodialýza nemá žádný účinek (velký zdánlivý distribuční objem).

Pečlivé klinické a biologické monitorování v nemocnici.
Symptomatická a podpůrná léčba: regulace dýchání, udržování krevního tlaku a oběhu, korekce narušené rovnováhy tekutin a elektrolytů.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI
5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii dny neovlivňující metabolismus kyseliny močové, kód ATC: M04AC01
Mechanismus účinku kolchicinu při léčbě dny není zcela znám. Krystaly urátu jsou fagocytovány leukocyty. Jde o uvolněné zánětlivé faktory. Kolchicin tyto procesy inhibuje. Také další vlastnosti kolchicinu, například interakce s mikrotubuly by se mohly podílet na působení.

Nástup účinku je přibližně 12 hodin po perorálním podání a maximálně za 1 až 2 dny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

Pediatrická populace
K dispozici nejsou žádné farmakokinetické údaje o dětech.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

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

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

36 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistr z PVC/PVDC s hliníkovou krycí fólií. Jedno balení obsahuje 20, 30, 50, 60, 75, 90 nebo 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

29/0115/23-S

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22.06.2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

05/2024