

 19. september 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Colchicin "Strides", tabletter**

*Vigtig advarsel!*

*På grund af colchicins snævre behandlingsområde må den anbefalede dosis ikke overskrides. Overdosering, herunder ved at ignorere interaktioner, kan føre til en fatal og yderst smertefuld, irreversibel forgiftning, der kan medføre døden. Se venligst punkt 4.4, 4.5., 4.8 og 4.9 i dette produktresumé.*

*Dette lægemiddel skal holdes uden for andres rækkevidde før og efter brug.*

**0. D.SP.NR.**

32428

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Colchicin "Strides"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 0,5 mg colchicin

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Indeholder 48,4 mg lactosemonohydrat, der svarer til 45 mg vandfri lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Hvide runde tabletter med en diameter på ca. 6,4 mm med C5 præget på den ene side og den anden glat.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne

Colchicin anvendes til behandling af et akut urinsyregigtanfald.

Colchicin anvendes også profylaktisk mod tilbagevendende urinsyregigt og for at forebygge akutte anfald under indledende behandling med allopurinol eller urikosuriske lægemidler.

Voksne og pædiatriske patienter

Colchicin er indiceret til familiær middelhavsfeber for at forebygge anfald og amyloidose.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

**Urinsyregigt**

*Akut urinsyregigtanfald*

Initielt 1 mg, derefter 0,5 mg op til 2-3 gange dagligt.

Behandlingen skal seponeres, når det akutte anfald er overstået, eller tidligere, i tilfælde af gastrointestinale symptomer og ingen forbedring efter 2 til 3 dage.

I behandlingsforløbet må der ikke tages mere end 6 mg. Efter afslutning af et behandlingsforløb bør et andet forløb ikke påbegyndes inden for mindst 3 dage (72 timer).

Hvis diarré eller opkastning forekommer, skal Colchicin "Strides" seponeres omgående, eftersom disse kan være de første tegn på forgiftning.

*Forebyggelse af urinsyregigtanfald*

0,5-1 mg/dag (tages om aftenen).

Pædiatriske patienter

Colchicin "Strides" bør ikke anvendes i behandlingen af urinsyregigt hos børn og unge.

Særlige populationer

En samtidig behandling med colchicin og andre lægemidler, især cytochrom P450 (i.e. CYP3A4)-hæmmere/P-glykoprotein (P-gp)-hæmmere har vist sig at øge risikoen for colchicinforgiftning. Hvis en patient er blevet ordineret en samtidig behandling med en moderat eller stærk CYP3A4-hæmmer eller en P-gp-hæmmer, skal den maksimalt anbefalede orale dosis colchicin reduceres, og patienten skal monitoreres tæt for bivirkninger af colchicin.

Patienter med nedsat nyrefunktion

For patienter med let og moderat nedsat nyrefunktion er dosis 0,5 mg/dag, og patienten skal monitoreres tæt for bivirkninger af colchicin. For svært nedsat nyrefunktion, se pkt. 4.3.

Patienter med nedsat leverfunktion

Patienter med let og moderat nedsat leverfunktion er dosis 0,5 mg/dag, og patienten skal monitoreres tæt for bivirkninger af colchicin. For svært nedsat leverfunktion, se pkt. 4.3.

***Familiær middelhavsfeber***

Den daglige dosis kan tages som en enkeltdosis eller ved doser over 1 mg/dag opdeles i to daglige doser.

Colchicin-dosis øges gradvist til et maksimum på 3 mg/dag med sygdomsmonitorering hos patienter med manglende klinisk respons på dosis. Enhver stigning i den daglige skal monitoreres tæt for bivirkninger af colchicin. Der kræves tæt monitorering hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Startdosis for disse patienter skal reduceres med 50% (f.eks. ≤1 mg/dag).

*Voksne*

1-3 mg/dag.

*Pædiatriske patienter*

Når colchicin gives til børn, bør det kun ordineres af en speciallæge med den nødvendige viden og erfaring.

Startdosis skal gives oralt og baseret på alder:

* 0,5 mg/dag børn under 5 år
* 1 mg/dag børn mellem 5 og 10 år
* 1,5 mg/dag børn over 10 år

Hos børn med amyloid neuropati kan det være nødvendigt med en højere daglig dosis på op til 2 mg/dag.

Hvis det bliver nødvendigt med doser på 0,25 mg, f.eks. til sygdomskontrol hos patienter med manglende klinisk respons på standarddosis på 0,5 mg og 1 mg, er tabletter ikke egnede til disse doser.

Særlige populationer

Samtidig behandling med colchicin og andre lægemidler, især cytochrom P450 (i.e. CYP3A4)-hæmmere/P-glykoprotein (P-gp)-hæmmere, har vist sig at øge risikoen for colchicinforgiftning. Hvis en patient er blevet ordineret en samtidig behandling med en moderat eller stærk CYP3A4-hæmmer eller en P-gp-hæmmer, skal den maksimalt anbefalede orale dosis colchicin reduceres, og patienten skal monitoreres tæt for bivirkninger af colchicin.

Patienter med nedsat nyrefunktion

For patienter med let og moderat nedsat nyrefunktion skal startdosis reduceres med 50 % (f.eks. ≤1 mg/dag), og patienterne skal monitoreres tæt for bivirkninger af colchicin. Ved stærkt nedsat nyrefunktion, se pkt. 4.3.

Patienter med nedsat leverfunktion

For patienter med let og moderat nedsat leverfunktion skal startdosis reduceres med 50 % (f.eks. ≤1 mg/dag, og patienterne skal monitoreres tæt for bivirkninger af colchicin. For svært nedsat leverfunktion, se pkt. 4.3.

Administration

Oral anvendelse.

Tabletten synkes hel med et glas vand.

For børn under 1 år kan man overveje at give en oral opløsning af colchicin.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Patienter med bloddyskrasi
* Patienter med svært nedsat nyrefunktion
* Patienter med svært nedsat leverfunktion

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Colchicin er potentielt toksisk, så det er vigtigt ikke at overskride den dosis, der er ordineret af en speciallæge med den nødvendige viden og erfaring. Colchicin har et snævert terapeutisk vindue. Administrationen bør ophøre, hvis der opstår toksiske symptomer som f.eks. kvalme, opkastning, mavesmerter eller diarré.

Hvis patienter viser tegn eller symptomer, der kan indicere bloddyskrasi, såsom feber, stomatitis, ondt i halsen eller vedvarende blødning, bør behandling med colchicin ophøre omgående, og der bør straks indledes en fuld hæmatologisk undersøgelse.

Der skal udvises forsigtighed i tilfælde af:

* Nedsat lever- eller nyrefunktion
* Hjerte-kar-sygdom
* Sygdomme i mave-tarmkanalen
* Ældre og svækkede patienter
* Patienter med et unormalt blodbillede

Colchicin kan medføre alvorlig nedsættelse af knoglemarvens funktion (agranulocytose, aplastisk anæmi, trombocytopeni). Forandringer i blodbilledet kan forekomme gradvist eller meget pludseligt. Især aplastisk anæmi har en høj dødelighed. Det er vigtigt, at blodbilledet kontrolleres regelmæssigt. Hvis der opstår hudproblemer, skal blodbilledet kontrolleres med det samme.

Makrolider, CYP3A4-hæmmere, ciclosporin, HIV-proteasehæmmere, calciumantagonister og statiner kan medføre klinisk signifikante interaktioner med colchicin, der kan føre til colchicin-induceret toksicitet (se pkt. 4.5).

Samtidig administration med P-gp-hæmmere og/eller stærke CYP3A4-hæmmere vil øge colchicin-eksponeringen, hvilket kan medføre colchicin-induceret toksicitet, inklusive dødsfald. Hvis patienter med normal nyre- og/eller leverfunktion skal have behandling med en P-gp-hæmmer eller en stærk CYP3A4-hæmmer, anbefales en reduktion i colchicin-dosis (se pkt. 4.2. og 4.5), og patienterne skal monitoreres tæt for bivirkninger af colchicin.

For patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion bør brug af colchicin i kombination med P-gp-hæmmere og/eller stærke CYP3A4-hæmmere så vidt muligt undgås, da det er svært at forudsige og kontrollere den systemiske eksponering for colchicin.

I undtagelsestilfælde, hvor fortsat behandling med colchicin anses for gavnlig, skal der, når en behandling med P-gp-hæmmere og/eller stærke CYP3A4-hæmmere påbegyndes, trods den mulige risiko for en overdosis, ske en betydelig reduktion i colchicin-dosis samtidig med en tæt klinisk monitorering.

**Colchicin "Strides" 0,5 mg tabletter indeholder lactose og natrium**

Patienter med sjældne arvelige problemer med fructoseintolerans, galactoseintolerans, galactosæmi eller glucose-galactose-malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. doseringsenhed, hvilket praktisk taget er 'natriumfrit'.

Langvarig brug af colchicin kan føre til mangel på B12-vitamin.

*Hvis colchicin anvendes til behandling af et akut urinsyregigtanfald eller som profylakse mod urinsyregigtanfald under indledning af uratsænkende behandling*

Patienterne bør omhyggeligt informeres om de potentielle risici i forbindelse med en eventuel graviditet og om de effektive præventionsmidler, der skal anvendes. Kvindelige patienter skal anvende effektiv prævention under behandlingen og i mindst 3 måneder efter ophør af behandlingen med colchicin (se pkt. 4.6). På baggrund af bekymring for mulig skade på sædceller (se pkt. 5.3) må mandlige patienter ikke blive fædre til et barn under og i mindst 6 måneder efter ophør af behandlingen med colchicin (se pkt. 4.6).

*Pædiatriske patienter*

Der foreligger ikke sikkerhedsdata for langvarig brug hos pædiatriske patienter. Brug af colchicin til børn er fortrinsvist indiceret til familiær middelhavsfeber.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der foreligger ingen eller utilstrækkelige data for interaktioner med andre lægemidler. På grund af bivirkningernes karakter anbefales det at være forsigtig ved samtidig administration af lægemidler, der kan påvirke blodtbilledet eller have en negativ påvirkning på lever- og/eller nyrefunktion.

Desuden reducerer stoffer som f.eks. cimetidin og tolbutamid colchicins metabolisme, hvilket fører til en stigning i plasmaniveauer af colchicin.

Colchicin er et substrat for både CYP3A4 og transportproteinet P-gp. Ved tilstedeværelse af CYP3A4- eller P-gp-hæmmere stiger koncentrationen af colchicin i blodet. Toksicitet, inklusive fatale tilfælde, er rapporteret ved samtidig brug af CYP3A4- eller P-gp-hæmmere som f.eks. makrolider (clarithromycin og erythromycin), ciclosporin, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, HIV proteasehæmmere, calciumantagonister som f.eks. verapamil og diltiazem. Det er rapporteret, at samtidig administration af azithromycin og colchicin fører til en stigning i serumniveauer af colchicin.

Under behandlingen med azithromycin og efter seponering skal der foretages en klinisk follow-up samt en mulig follow-up af serumniveauer af colchicin (se pkt 4.4).

Grapefrugtjuice kan medføre en stigning i plasmaniveauer af colchicin. Grapefrugtjuice bør derfor ikke indtages sammen med colchicin.

Hvis patienter med normal nyre- og leverfunktion skal have behandling med en P-gp- hæmmer (f.eks. ciclosporin, verapamil eller quinidin) eller en stærk CYP3A4-hæmmer (f.eks. ritonavir, atazanavir, indinavir, clarithromycin, telithromycin, itraconazol eller ketoconazol), kan det blive nødvendigt at justere colchicin-dosen. Samtidig brug af sådanne hæmmere og colchicin bør undgås hos patienter med nyre- eller leverskade (se pkt. 4.4).

Reversibel malabsorption af cyanocobalamin (B12-vitamin) kan være induceret af en ændret funktion af tarmslimhinden.

Risikoen for myopati og rhabdomyolyse øges, når colchicin kombineres med statiner, fibrater, ciclosporin eller digoxin.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Dyreforsøg har påvist, at administration af colchicin kan have en negativ indflydelse på spermatogenesen (se pkt. 5.3). Sjældne tilfælde af reversibel oligospermi og azoospermi hos mænd er kendt i litteraturen.

*Hvis colchicin anvendes til behandling af FMF*

Eftersom forløbet af FMF uden behandling også kan føre til infertilitet, skal brugen af colchicin afvejes i forhold til de mulige risici, og behandling kan overvejes, hvis der er kliniske tegn på, at behandling er nødvendig.

*Hvis colchicin anvendes til behandling af et akut urinsyregigtanfald eller som profylakse mod urinsyregigtanfald under indledning af uratsænkende behandling*

Mandlige patienter bør ikke blive fædre til et barn under og i mindst 6 måneder efter ophør af behandlingen med colchicin (se pkt. 4.4). Skulle man alligevel blive gravid i denne periode, er genetisk rådgivning påkrævet.

Graviditet

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

*Hvis colchicin anvendes til behandling af FMF*

En moderat mængde data fra gravide kvinder med FMF indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet på grund af colchicin. Eftersom forløbet under FMF kan få en negativ indvirkning på graviditet, hvis der ikke modtages behandling, bør fordelene ved at tage colchicin under graviditeten afvejes i forhold til den mulige risiko, og skal overvejes, hvis der er kliniske tegn på, at der er behov for behandling.

*Hvis colchicin anvendes til behandling af et akut urinsyregigtanfald eller som profylakse mod urinsyregigtanfald under indledning af uratsænkende behandling*

Der er en begrænset mængde data for brug af colchicin hos gravide med urinsyregigt. Som en sikkerhedsforanstaltning bør brug af colchicin hos denne patientgruppe og for kvinder i den fødedygtige alder, der ikke anvender effektive præventionsmidler, undgås. Behandling bør kun overvejes, hvis andre former for behandling, inklusive behandling med NSAID og glukokortikoider ikke er mulig.

Kvindelige patienter skal anvende effektiv prævention under og i mindst 3 måneder efter ophør af behandlingen med colchicin (se pkt. 4.4). Skulle man alligevel blive gravid i denne periode, er genetisk rådgivning påkrævet.

Amning

Der er fundet colchicin-metabolitter i nyfødte/spædbørn, der ammes af kvinder, som er i behandling. Der er ikke tilstrækkelig information om virkningerne af colchicin hos nyfødte/spædbørn. Colchicin bør ikke indtages af ammende kvinder med urinsyregigt. Hos ammende kvinder med FMF skal der træffes en beslutning om, hvorvidt amning skal afbrydes/fravælges, eller om behandlingen med colchicin skal afbrydes/fravælges, hvor fordelene ved amning for barnet og fordelene for kvinden ved behandlingen skal tages i betragtning.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ingen tilgængelige data vedrørende colchicins påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der bør dog tages højde for risikoen for døsighed eller svimmelhed.

**4.8 Bivirkninger**

Følgende bivirkninger er kendt:

Hyppigheden er ukendt, medmindre den findes på listen over én af følgende klassifikationer:

Meget almindelig (≥1/10)

Almindelig (≥1/100 til <1/10)

Ualmindelig (≥1/1.000 til <1/100)

Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)

Meget sjælden (<1/10.000)

*Blod og lymfesystem*

Knoglemarvsdepression med agranulocytose og aplastisk anæmi.

*Nervesystemet*

Perifer neuritis, neuropati

*Mave-tarm-kanalen*

Almindelig: mavesmerter, kvalme, opkastning og diarré

*Lever og galdeveje*

Toksicitet i leveren

*Hud og subkutane væv*

Alopecia, udslæt

*Knogler, led, muskler og bindevæv*

Myopati og rhabdomyolyse

*Det reproduktive system og mammae*

Amenorrhoea, dysmenoré, oligospermi, azoospermi

*Luftveje, thorax og mediastinum*

Smerte i svælg

*Metabolisme og ernæring*

Mangel på B12-vitamin

*Pædiatriske population*

Der foreligger ikke sikkerhedsdata for langvarig brug hos pædiatriske patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Colchicin har et snævert terapeutisk vindue og er ekstremt toksisk ved overdosering. Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, mave- og tarmsygdom eller hjertesygdom samt småbørn og ældre er særlig udsat for toksicitetsrisiko. Efter en overdosering af colchicin bør alle patienter – selv ved manglende tidlige symptomer – henvises til omgående medicinsk undersøgelse.

Symptomer:

Symptomer ved akut overdosis kan være forsinkede (i gennemsnit 3 timer): kvalme, opkastning, mavesmerter, blødende gastroenteritis, hypovolæmi, unormale elektrolytter, leukocytose, hypotension i alvorlige tilfælde.

Den anden fase med livstruende komplikationer udvikles 24 til 72 timer efter administration af lægemidlet: multisystemisk organdysfunktion, akut nyresvigt, konfusion, koma, ascenderende perifer motorisk og sensorisk neuropati, myokardiedepression, pancytopeni, dysrytmi, respirationssvigt, dissemineret intravaskulær koagulopati. Dødsfald skyldes sædvanligvis respirationsdepression og kardiovaskulær kollaps.

Hvis patienten overlever, kan risikoen være ledsaget af rebound leukocytose og reversibel alopecia, der begynder omkring 1 uge efter den initiale indtagelse.

Behandling:

Der findes ingen modgift.

Elimination af toksiner kan ske ved ventrikelskylning inden for 1 time efter den akutte forgiftning.

Overvej aktivt kul oralt inden 1 time efter ankomsten til hospitalet hos voksne, der har indtaget mere end 0,1 mg/kg kropsvægt, og hos børn uanset den mængde, der er indtaget.

Hæmodialyse har ingen effekt (tilsyneladende højt fordelingsvolumen). Der kræves nøje klinisk og biologisk overvågning på hospitalet.

Symptomatisk og understøttende behandling: kontrol af åndedræt, opretholdelse af blodtryk og cirkulation, korrektion af væske- og elektrolytbalancen.

Den dødelige dosis er meget varierende (7-65 mg i én dosis), men for voksne er det generelt ca. 20 mg.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: M 04 AC 01. Midler uden virkning på urinsyremetabolismen.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Colchicins virkningsmekanisme i behandling af urinsyregigt er ikke fuldt ud kendt. Urinsyrekrystaller er fagocytter, der er frigivet af leukocytter, og som derved frigiver inflammatoriske faktorer. Colchicin forhindrer disse processer. Colchicins andre egenskaber, som f.eks. interaktion med mikrotubuli, kan også bidrage til virkningen.

Den tid, der går, inden virkningen begynder, er ca. 12 timer efter en oral administration, og den er højest efter 1 til 2 dage.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Colchicin absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt efter oral administration. Maksimal plasmakoncentration opnås normalt efter 30 til 120 minutter.

Fordeling

Colchicins plasmaproteinbinding er ca. 30%. Det akkumuleres i leukocytter.

Elimination

Colchicin omsættes delvist i leveren og derefter delvist via galden. Det udskilles overvejende (80 %) i uændret form og som metabolitter i fæces, 10-20% udskilles i urinen. Plasmahalveringstiden er 30-60 minutter og ca. 60 timer i leukocytter.

*Pædiatriske patienter*

Der findes ingen farmakokinetiske data for børn.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Colchicin forårsager DNA-skade *in vitro*, og der er også observeret kromosomafvigelser *in vivo*. Der er ingen tilgængelige toksicitetsdata fra egen præklinisk forskning.

Dyreforsøg har påvist, at colchicin-induceret forstyrrelse af dannelsen af mikrotubuli har en effekt på meiosis og mitosis. Efter eksponering for colchicin er der påvist et reduceret antal sædceller og sædceller med unormal morfologi hos hanner. Doserne, der er anvendt i undersøgelserne, var betydeligt højere end den ordinerede dosis til brug hos patienter. En høj dosis colchicin kan forårsage teratogenicitet og embryotoksicitet i mus, rotter og kaniner.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Natriumstivelsesglycolat

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat (E470b)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevar blisterpakningen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Hvid uigennemsigtig PVC-aluminium-blisterpakning i æske.

Pakningsstørrelser: 12, 30 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Strides Pharma (Cyprus) Ltd.

Themistokli Dervi 3, Julia House

1066 Nicosia

Cypern

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

65880

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. september 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-