

Colrefuz

R F

Teva

Tablett 500 mikrog

(Vita till benvita, runda, 6 mm i diameter, platta tabletter märkta)

Medel utan effekt på urinsyrametabolismen

Aktiv substans:

Kolkicin

ATC-kod:

M04AC01

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2019-07-19.

Indikationer

Vuxna

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

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Patienter med blodtrycksrasier
- 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 kraftig CYP3A4 hämmare (se avsnitt Interaktioner)

Dosering

Dosering

Vuxna

Behandling av akut giktattack:

Startdos 1 mg (2 tabletter), åtföljt av 500 mikrogram (1 tablett) efter 1 timme.

Inga fler tabletter ska 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) ska 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 giktattack samt förekomst och storlek av tofi.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Används med försiktighet hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion. Sänk dosen eller öka intervallerna mellan doserna för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Dessa patienter ska monitoreras noggrant för biverkningar orsakade av kolkicin (se även avsnitt Farmakokinetik).

För patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, se avsnitt Kontraindikationer.

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 Kontraindikationer.

Äldre

Används med försiktighet.

Administreringssätt

För oral administrering.

Tabletterna ska sväljas hela med ett glas vatten.

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 blodvärden kan ske gradvis eller väldigt plötsligt. Framförallt aplastisk anemi har en hög dödlighet. Regelbundna kontroller av blodbildningen är väsentligt.

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

Försiktighet bör iakttas vid:

- Lever- eller njurfunktionsnedsättning
- Hjärt- kärlsjukdomar
- Mag- tarmsjukdomar
- Äldre och försvagade patienter
- Patienter med avvikande blodvärden

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

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 att avbryta kolkicinbehandlingen (se avsnitt Interaktioner).

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

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 Varningar och försiktighet).

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 avslut av behandling.

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 Kontraindikationer).

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

Omfattningen interaktioner med kraftig till måttlig CYP3A4 hämmare samt P-gp hämmare från *in vivo*-studier sammanfattas nedan:

Endos 0.6 mg kolkicin med eller utan:	Antal	% förändring i kolkicins farmakokinetiska parametrar		Guide för dosreduktion:
		C _{max}	AUC _{0-t}	
Kraftig CYP3A4 hämmare				Till ¼ Akut giktbehandling ska inte repeteras tidigare än efter 3 dagar.
Klaritromycin 250 mg 2 gånger/dag i 7 dagar	N=23	297	339	
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	
Måttlig CYP3A4 hämmare				Till ½ Akut giktbehandling ska inte repeteras tidigare än efter 3 dagar.
Verapamil ER 240 mg 1 gång/dag i 5 dagar	N=24	130	188	
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	
Potent P-gp hämmare				Till ¼ Akut giktbehandling ska inte repeteras tidigare än efter 3 dagar.
Ciklosporin 100 mg endos	N=23	324	317	

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

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

Grapefruktjuice kan öka plasmakoncentrationen av kolkicin. Grapefruktjuice bör därför inte tas samtidigt som kolkicin.

Reversibel malabsorption av cyanokobalamin (vitamin B12) kan induceras genom en förändrad funktion av slemhinnorna i mag-tarmkanalen.

Risken för myopati och rabdomyolys ökas av att kombinera kolkicin med statiner, fibrater, ciklosporin eller digoxin.

Graviditet

Kategori D.

Kolkicin är genotoxisk in vitro och in vivo och är teratogen i djurstudier (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Kolkicin är därför kontraindicerad vid graviditet (se avsnitt Kontraindikationer).

Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiv preventivmetod under behandling.

Amning

Grupp III.

Kolkicin utsöndras i modersmjölken och användning är därför kontraindicerat för ammande kvinnor (se avsnitt Kontraindikationer).

Fertilitet

Administrering av kolkicin i djur inducerade en signifikant reduktion av fertiliteten.

Trafik

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

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 mag-tarm kanalen

Lever och gallvägar

Ingen känd frekvens: levertoxicitet

Hud och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens: alopeci, utslag

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 Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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 eller hjärtsjukdom, och mycket gamla patienter.

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

Kliniskt:

Symtom på akut överdos kan vara fördröjd (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 motor- och sensorisk neuropati, myokardit depression, pancytopeni, dysrytmi, andningssvikt, disseminerad intravasal koagulation. Dödsfall är vanligtvis ett resultat av andningssvikt och kardiovaskulär kollaps. Om patienten överlever, kan återhämtning återföljas av rebound leukocytos och reversibel alopeci som börjar ungefär en vecka efter första dosen.

Behandling:

Ingen antidot finns.

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

Överväg aktivt kol hos vuxna som har intagit mer än 0,1 mg/kg kroppsvikt inom 1 timme efter intag och till barn som har intagit någon mängd inom 1 timme efter intag.

Hemodialys har ingen effekt (hög skenbar distributionsvolym).

Noggrann klinisk och biologisk monitorering på sjukhus.

Symtomatisk och understödande behandling: andningskontroll, upprätthållt blodtryck och cirkulation, justerad av vätske- och elektrolytbalans.

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

Farmakodynamik

I den randomiserade, placebokontrollerade AGREE (Acute Gout flare receiving Colchicine Evaluation) studien jämfördes låg och högdos kolkicin. Långvarig högdos kolkicin (4,8 mg under 6 timmar) jämfördes med placebo och med kort lågdos (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 % patienter som

svarade på behandling i högdosgruppen, 37,8% i lågdosgruppen och 15,5 i placebogrupper (P=0,034 och P=0,005 respektive dos jämfört med placebo). Resultatet vid primär 24 h och end point visar på överlägsen säkerhet vid lågdos kolkicin, utan förlorad effekt, i förhållande till högdos kolkicin vid tidig akut giktattack (självalministrering inom 12 timmar från skov). Analysen av farmakokinetiken i denna studie visar att kolkicins plasmakoncentration minskade väsentligt från cirka 12 timmar efter administration i friska frivilliga.

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

Kolkicins verkningsmekanism vid behandling av gikt är inte fullt förstådd. Kolkicin anses verka mot det inflammatoriska svaret mot uratkristaller, möjligtvis genom att inhibera migrationen av granulocyter till det inflammerade området. Kolkicins andra egenskaper så som interaktion med mikrotubuli kan också bidra till dess verkan. Ungefär 12 timmar efter oral administrering startar effekten vilken är maximal efter 1 till 2 dagar.

Farmakokinetik

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 även 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 personer. Clearance av kolkicin minskar hos patienter med nedsatt njurfunktion. Total body clearance av kolkicin reducerades med 75% hos patienter med njursjukdom i slutfas med pågående dialys.

Njurfunktionsnedsättnings påverkan på kolkicins farmakokinetik utvärderades i en studie med patienter med familjär medelhavsfeber (FMF). 5 kvinnor och 4 män med (n=4) och utan (n=5) njurfunktionsnedsättning. Medelåldern var 30 år (mellan 19-42 år). Alla 5 patienter med njurfunktionsnedsättning hade biopsibevisad amyloidos; 4 stycken var på rutin hemodialys och 1 hade ett serumkreatinin CL på 15 ml/min. De kan därför klassificeras som att ha en allvarlig njurfunktionsnedsättning. Patienter fick 1 mg kolkicin förutom 1 patient med cirros som fick 500 mikrogram. En 4-faldig minskning i kolkicin CL observerades hos patienter med njurfunktionsnedsättning jämfört med de 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 de med normal njurfunktion. Distributionsvolymen var snarlik mellan grupperna. Patienter med cirros hade ett 10-faldigt lägre CL jämfört med de patienter som hade normal njurfunktion.

Pediatrik population

Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för barn.

Prekliniska uppgifter

Genotoxicitet

I en studie indikerade ett bakteriellt test att kolkicin hade en liten 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

Tester i djur har visat att kolkicin är teratogent.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje tablett innehåller 500 mikrogram kolkicin

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 59 mg laktosmonohydrat (se avsnitt Varning och försiktighet)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Pregelatiniserad stärkelse
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Förpackningsinformation

Tablett 500 mikrog Vita till benvita, runda, 6 mm i diameter, platta tabletter märkta
20 styck blister, 185:80, F
100 styck blister, 753:11, F