FASS

Colrefuz

Teva

Tablett 500 mikrog

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

Giktmedel, 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: 2025-02-06.

Indikationer

Vuxna

- Colrefuz är avsett för behandling av akut gikt
- Colrefuz är avsett för profylax mot giktattack under insättning av uratsänkande behandling.

Vuxna och pediatriska patienter

- Colrefuz är avsett för behandling av familjär medelhavsfeber som profylax mot attacker och förebyggande av amyloidos.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Patienter med bloddyskrasier
- Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion
- Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion

Dosering

Dosering

Gikt

Akut giktattack
Eventuellt en inledande dos på 1000 mikrogram, därefter 500 mikrogram 2 till 3 gånger dagligen. Behandling ska avslutas när den akuta attacken upphör, eller tidigare i händelse av gastrointestinala symtom och utebliven förbättring efter 2 till 3 dagar.
Maximalt 6000 mikrogram (6 mg) får tas under en behandlingskur. Efter att en behandlingskur har avslutats ska en ny behandling inte påbörjas förrän tidigast efter 3 dagar (72 timmar).
Om diarré eller kräkning uppkommer ska behandlingen med Colrefuz omedelbart upphöra eftersom detta kan vara de första tecknen på intoxikation.

Profylax av giktattack
500-1000 mikrogram per dag (tas på kvällen).

Pediatrisk population
Colrefuz bör inte användas till barn och ungdomar.

Särskilda populationer
Samtidig behandling med kolkicin och flera andra läkemedel, främst cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-hämmare/P-glykoprotein (P-gp)-hämmare har visat sig öka risken för kolkicintoxicitet. Om en patient har fått samtidig behandling med en måttlig eller stark CYP3A4-hämmare eller en P-gp-hämmare, ska den högsta rekommenderade dosen av oralt kolkicin sänkas och patienten ska övervakas noggrant avseende biverkningar av kolkicin.

Patienter med nedsatt njurfunktion
För patienter med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion är dosen 500 mikrogram per dag och patienten ska övervakas noga avseende biverkningar av kolkicin. För kraftigt nedsatt njurfunktion, se avsnitt Kontraindikationer, Kontraindikationer.

Patienter med nedsatt leverfunktion
För patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion är dosen 500 mikrogram per dag och patienten ska övervakas noga avseende biverkningar av kolkicin. För kraftigt nedsatt leverfunktion, se avsnitt Kontraindikationer Kontraindikationer.

Familjär medelhavsfeber

Dosen kan ges som en enskild dos eller, vid doser över 1000 mikrogram/dag, uppdelat på två doser dagligen.

Kolkicindosen ska trappas upp stegvis upp till högst 3000 mikrogram/dag för sjukdomskontroll hos patienter med bristande klinisk respons på standarddoseringen. Alla ökningar av den dagliga dosen bör övervakas noggrant med avseende på biverkningar. Noggrann övervakning krävs om patienten har nedsatt njur- eller leverfunktion. För dessa patienter ska startdosen reduceras med 50 % (t.ex. ≤1000 mikrogram/dag).

Vuxna

1000 till 3000 mikrogram per dag.

Pediatrisk population
Vid användning till barn ska kolkicin endast förskrivas under överinseende av en specialist med erforderlig kunskap och erfarenhet.

En startdos ska administreras oralt baserat på ålder:
- 500 mikrogram/dag för barn under 5 år
- 1000 mikrogram/dag för barn mellan 5 och 10 år
- 1500 mikrogram/dag för barn över 10 år
För barn med amyloid nefropati kan högre dagliga doser på upp till 2000 mikrogram/dag vara nödvändigt.

Vid behov av doser på 250 mikrogram, t.ex. för sjukdomskontroll hos patienter med bristande klinisk respons på standarddosen, är Colrefuz 500 mikrogram och 1000 mikrogram tabletter inte lämpliga.

Särskilda populationer
Samtidig behandling med kolkicin och flera andra läkemedel, främst cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-hämmare/P-glykoprotein (P-gp)-hämmare har visat sig öka risken för kolkicintoxicitet. Om en patient har fått samtidig behandling med en måttlig eller stark CYP3A4-hämmare eller en P-gp-hämmare, ska den högsta rekommenderade dosen av oralt kolkicin sänkas och patienten ska övervakas noggrant avseende biverkningar av kolkicin.

Patienter med nedsatt njurfunktion
För patienter med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion ska startdosen sänkas med 50 % (t.ex. ≤1000 mikrogram per dag) och patienterna ska övervakas noga avseende biverkningar av kolkicin. När det gäller kraftigt nedsatt njurfunktion, se avsnitt Kontraindikationer, Kontraindikationer.

Patienter med nedsatt leverfunktion
För patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion ska startdosen sänkas med 50 % (t.ex. ≤1000 mikrogram per dag) och patienterna ska övervakas noga avseende biverkningar av kolkicin. När det gäller kraftigt nedsatt leverfunktion, se avsnitt Kontraindikationer, Kontraindikationer.

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 förskriven av en specialistläkare med erforderlig kunskap och erfarenhet. Kolkicin har ett smalt terapeutiskt fönster. Behandlingen ska därför avslutas om toxiska symtom så som illamående, kräkningar, magsmärtor, diarré uppstår.

Om patienter utvecklar tecken eller symtom som skulle kunna tyda på bloddyskrasi, såsom feber, stomatit, halsont eller långvarig blödning, ska behandlingen med kolkicin omedelbart avbrytas och en fullständig hematologisk utredning ska genomföras.

Försiktighet tillråds i fall av:

- Nedsatt lever- eller njurfunktion
- Kardiovaskulär sjukdom

- Sjukdomar i magtarmkanalen
- Äldre och försvagade patienter
- Patienter med avvikande blodbild

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 blodbilden är väsentligt. Om hudavvikelser (petekier) uppstår, ska blodbilden kontrolleras omedelbart.

Makrolider, CYP3A4-hämmare, cyklosporin, hiv-proteashämmare, kalciumkanalblockerare och statiner kan orsaka kliniskt signifikanta interaktioner med kolkicin vilket kan leda till kolkicininducerad toxicitet (se avsnitt Interaktioner).

Samtidig administrering med P-gp-hämmare och/eller starka CYP3A4-hämmare kommer öka exponeringen av kolkicin, vilket kan leda till kolkicininducerad toxicitet, inklusive dödsfall. Om behandling med P-gp eller en stark CYP3A4-hämmare krävs hos patienter med normal njur- och/eller leverfunktion, rekommenderas en reducerad kolkicindos (se avsnitt Dosering och Interaktioner) och patienter ska övervakas noga avseende biverkningar av kolkicin.

För patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion ska kombinerad användning av kolkicin och P-gp-hämmare och/eller starka CYP3A4-hämmare i möjligaste mån undvikas, eftersom det kan vara svårt att förutsäga och kontrollera systemisk exponering för kolkicin. I de undantagsfall, då det anses fördelaktigt med en fortsatt kolkicinbehandling samtidigt som behandling med P-gp-hämmare och/eller starka CYP3A4-hämmare påbörjas, trots den potentiella risken för en överdos, måste signifikant dosreduktion av kolkicin genomföras och noggrann klinisk övervakning utföras.

Långvarig användning av kolkicin kan vara förenat med vitamin B12-brist.

Om kolkicin används för behandling av akut gikt eller för profylax av en giktattack under insättning av uratsänkande behandling
Patienter ska informeras noga om den potentiella risken vid en möjlig graviditet och om effektiva preventivmetoder som ska användas. Kvinnliga patienter ska använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i minst 3 månader efter avslutad kolkicinbehandling (se avsnitt Graviditet). Baserat på farhågor för en potentiell skada på sädesceller (se avsnitt Prekliniska uppgifter) ska manliga patienter inte skaffa barn
under behandling och på minst 6 månader efter avslutad kolkicinbehandling (se avsnitt Graviditet).

Pediatrisk population
Inga långsiktiga säkerhetsdata är tillgängliga för pediatriska patienter. Användningen av kolkicin hos barn är företrädesvis indicerat för indikationen familjär medelhavsfeber.

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 natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är nästintill ”natriumfritt”.

Interaktioner

Interaktioner med andra läkemedel har inte alls, eller otillräckligt, dokumenterats. Med tanke på biverkningarnas karaktär tillråds försiktighet vid samtidig administrering av läkemedel som kan påverka blodbilden 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.

Kolkicin är ett substrat för både CYP3A4 och transportproteinet P-gp. I närvaro av CYP3A4 eller P-gp-hämmare, kan kolkicinkoncentrationen i blodet öka. Toxicitet, inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats vid samtidig användning av hämmare så som makrolider (klaritromycin och erytromycin), ciklosporin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, HIV-proteashämmare samt kalciumkanalantagonister så som verapamil och diltiazem (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

Om behandling med en P-gp-hämmare (t.ex. ciklosporin, verapamil eller kinidin) eller en stark CYP3A4-hämmare (t.ex. ritonavir, atanazavir, indinavir, klaritromycin, telitromycin, itrakonazol eller ketokonazol) krävs hos patienter med normal njur- och leverfunktion, kan justering av kolkicindosen vara nödvändig. Samtidig användning av sådana hämmare och kolkicin ska undvikas hos patienter med njur- eller leverskador (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

Fertilitet
Forskning på djur har visat att administrering av kolkicin kan ha en negativ påverkan på spermatogenes (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Sällsynta fall av reversibel oligospermi och azoospermi hos män är kända i litteraturen.

Om kolkicin används för behandling av FMF
Eftersom förloppet av FMF utan behandling också kan leda till infertilitet, bör användningen av kolkicin vägas mot de potentiella riskerna och behandling kan övervägas om det finns ett kliniskt behov.

Om kolkicin används för behandling av akut gikt eller för profylax mot giktattack under insättning av uratsänkande behandling
Manliga patienter ska inte skaffa barn under behandling och på minst 6 månader efter avslutad kolkicinbehandling (se avsnitt Varningar och försiktighet). Om en graviditet ändå skulle inträffa under denna period krävs genetisk rådgivning.

Graviditet
Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Om kolkicin används för behandling av FMF

En måttlig mängd data om gravida kvinnor med FMF visar inte på några missbildningar eller foster-/neonatal toxicitet på grund av kolkicin. Eftersom förloppet för FMF utan behandling också kan ha en negativ påverkan på graviditet, ska användningen av kolkicin under graviditet vägas mot de potentiella riskerna och kan övervägas om det finns ett kliniskt behov.

Om kolkicin används för behandling av akut gikt eller för profylax mot giktattack under insättning av uratsänkande behandling
Det finns begränsad mängd data från användningen av kolkicin hos gravida kvinnor med gikt. Som en försiktighetsåtgärd bör användning av kolkicin undvikas i denna patientgrupp och för fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel. Behandling kan endast övervägas om andra behandlingsalternativ, inklusive NSAID-läkemedel och glukokortikoider, inte är tillämpliga.
Kvinnliga patienter måste använda effektiva preventivmedel under och i minst 3 månader efter avslutad kolkicinbehandling (se avsnitt Varningar och försiktighet). Om en graviditet ändå skulle inträffa under denna period krävs genetisk rådgivning.

Amning

Kolkicin/metaboliter återfinns hos ammade nyfödda/spädbarn till kvinnor som behandlats. Det finns otillräcklig information angående effekterna av kolkicin på nyfödda/spädbarn. Kolkicin ska inte användas av ammande kvinnor med gikt. Hos lakterande mödrar med FMF måste ett beslut fattas om man ska avbryta/avstå från amningen eller avbryta/avstå från behandling med Colrefuz efter att fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan tagits i beaktande.

Fertilitet

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

Trafik

Det finns inga tillgängliga data om 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 är okända, såvida de inte är listade under en av följande klassificeringar.

Mycket vanliga (≥1/10)
Vanliga (≥1/100, <1/10)
Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)
Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
Mycket sällsynta (<1/10 000)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Blodet och lymfsystemet
Benmärgsdepression med agranulocytos och aplastisk anemi

Centrala och perifera nervsystemet
Perifer neurit, neuropati

Magtarmkanalen
Vanliga: buksmärta, illamående, kräkningar och diarré

Lever och gallvägar
Levertoxicitet

Hud och subkutan vävnad
Alopeci, utslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv
Myopati och rabdomyolys

Reproduktionsorgan och bröstkörtel
Amenorré, dysmenorré, oligospermi, azoospermi

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum
Faryngolaryngeal smärta

Metabolism och nutrition
Vitamin B12-brist

Pediatrisk population
Inga långsiktiga säkerhetsdata är tillgängliga för pediatriska patienter.

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, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

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 oralt inom 1 timme efter ankomsten till sjukhuset till vuxna som har intagit mer än 0,1 mg/kg kroppsvikt och till barn oavsett intagen mängd.
Hemodialys har ingen effekt (hög skenbar distributionsvolym). Noggrann klinisk och biologisk övervakning på sjukhus.
Symtomatisk och understödjande behandling: kontroll av andning, upprätthållande av blodtryck och cirkulation, justering av vätske- och elektrolytbalans.

Den dödliga dosen varierar brett (7-65 mg i en dos) men för vuxna är den generellt cirka 20 mg.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism
Verkningsmekanismen för kolkicin vid behandling av gikt är inte fullständigt känd. Uratkristaller fagocyteras av leukocyter, härigenom frisätts inflammatoriska faktorer. Kolkicin hämmar dessa processer. Övriga egenskaper hos kolkicin, såsom interaktion med mikrotubuli, skulle också kunna bidra till dess verkan.
Tid till effekt är ungefär 12 timmar efter oral administrering och är som högst efter 1 till 2 dagar.

Farmakokinetik

Absorption
Kolkicin absorberas snabbt och nästan fullständigt efter oral administration. Maximal plasmakoncentration nås vanligtvis efter 30 till 120 minuter.

Distribution
Plasmaproteinbindning av kolkicin är ungefär 30 %. Det ackumuleras i leukocyter.

Eliminering
Kolkicin metaboliseras delvis av levern och sen delvis av gallan. Det utsöndras till stor del (80 %) i oförändrad form och som metaboliter i avföring. 10-20% utsöndras i urin. Plasmahalveringstiden är 30–60 minuter och cirka 60 timmar i leukocyter.

Pediatrisk population
Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för barn.

Prekliniska uppgifter

Kolkicin orsakar DNA-skada *in vitro* och kromosomavvikelser har observerats *in vivo*. Inga toxicitetsdata är tillgängliga från egen preklinisk forskning.

Djurstudier har visat att kolkicininducerad störning av bildandet av mikrotubuli har en effekt på meios och mitos. Efter kolkicinexponering har ett reducerat spermieantal och spermieceller med onormal morfologi påvisats hos handjur. Doserna som användes i dessa studier var avsevärt högre än dosen som förskrivs för användning till patienter. Höga doser av kolkicin kan orsaka teratogenicitet och embryotoxicitet hos möss, råttor och kaniner.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning
Varje tablett innehåller 500 mikrogram kolkicin

Hjälpämne med känd effekt:

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

Förteckning över hjälpämnen
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Pregelatiniserad stärkelse
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet
3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion
Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Tablett

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

Förpackningsinformation

Tablett 500 mikrog En vit till benvit, rund, 6 mm i diameter, platt tablett med fasade kanter, märkt med ”0.5” på ena sidan.
20 styck blister, 201:59, F
100 styck blister, 336:49, F