

1. LEGEMIDLETS NAVN

Colrefuz 500 mikrogram tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 500 mikrogram kolkisin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

En tablett inneholder 59 mg laktosemonohydrat (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvit til off-white, rund, flat tablett med fasettkanter og en diameter på 6 mm, gravert med "0.5" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne

- Kolkisin er indisert for behandling av akutt urinsyregikt
- Kolkisin er indisert for profylakse mot urinsyregiktanfall ved oppstart av behandling med urikosuriske legemidler

Voksne og barn

- Kolkisin er indisert ved familiær middelhavsfeber (FMF) for profylakse av anfall og som forebygging av amyloidose.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Urinsyregikt

Akutt urinsyregiktanfall

0,5 mg to til tre ganger daglig, etter en mulig startdose på 1 mg. Behandlingen skal avsluttes når det akutte anfallet bedres eller tidligere ved gastrointestinale symptomer og ingen bedring etter to til tre dager.

Det bør ikke tas mer enn 6 mg i behandlingsperioden. Etter fullført behandling bør ikke en ny behandlingskur igangsettes på minst 3 dager (72 timer).

Dersom diaré eller oppkast forekommer, skal Colrefuz seponeres umiddelbart da dette kan være tidlige tegn på forgiftning.

Profylakse mot urinsyregiktanfall

0,5 – 1 mg daglig (skal tas om kvelden).

Pediatrisk populasjon

Colrefuz skal ikke brukes hos barn og ungdom.

Spesielle populasjoner

Samtidig behandling med kolkisin og flere legemidler, hovedsakelig hemmere av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)/P-glykoprotein, er vist å øke risiko for kolkisintoksitet. Hvis en pasient har fått samtidig behandling med en moderat eller potent CYP3A4-hemmer eller en P-glykoprotein-hemmer, bør maksimal anbefalt dosering av oral kolkisin reduseres, og slike pasienter bør overvåkes nøye for bivirkninger av kolkisin.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon er dosen 0,5 mg daglig, og slike pasienter skal overvåkes nøye for bivirkninger av kolkisin. For alvorlig nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.3.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon er dosen 0,5 mg daglig, og slike pasienter skal overvåkes nøye for bivirkninger av kolkisin. For alvorlig nedsatt leverfunksjon, se pkt. 4.3.

Familiær middelhavsfeber

Doseringen kan gis som en enkeltdose eller doser høyere enn 1 mg/dag kan deles og gis to ganger daglig.

Kolkisindosering bør økes trinnvis til en maksimal dose på 3 mg/dag for å kontrollere sykdom hos pasienter som ikke responderer klinisk på standarddosering. Enhver økning i daglig dose bør overvåkes nøye for bivirkninger. Nøye overvåking er nødvendig ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Hos disse pasientene bør startdosen reduseres med 50% (f.eks. ≤ 1 mg/dag).

Voknse

1 til 3 mg daglig.

Pediatrisk populasjon

Kolkisin skal kun forskrives til barn under tilsyn av medisinsk spesialist med nødvendig kunnskap og erfaring.

En startdose bør administreres oralt etter alder:

- 0,5 mg/dag hos barn under 5 år
- 1 mg/dag hos barn mellom 5 og 10 år
- 1,5 mg/dag hos barn over 10 år

Hos barn med amyloid nefropati kan det være nødvendig med høyere doser opp til 2 mg/dag.

Når doser på 0,25 mg er nødvendig, f.eks. for å kontrollere sykdom hos pasienter som ikke responderer klinisk på standarddosering, er 0,5 mg og 1 mg tabletter ikke egnet.

Spesifikke populasjoner

Samtidig behandling med kolkisin og flere legemidler, hovedsakelig hemmere av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)/P-glykoprotein, er vist å øke risiko for kolkisintoksitet. Hvis en pasient har fått samtidig behandling med en moderat eller potent CYP3A4-hemmer eller en P-glykoprotein-hemmer, bør maksimal anbefalt dosering av oral kolkisin reduseres, og slike pasienter bør overvåkes nøye for bivirkninger av kolkisin.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon bør startdosen reduseres med 50% (f.eks. ≤ 1 mg/dag), og slike pasienter bør overvåkes nøye for bivirkninger av kolkisin. For alvorlig nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.3.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon bør startdosen reduseres med 50% (f.eks. ≤ 1 mg/dag), og slike pasienter bør overvåkes nøye for bivirkninger av kolkisin. For alvorlig nedsatt leverfunksjon, se pkt. 4.3.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tabletter bør svelges med et glass vann.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Pasienter med bloddyskrasier
- Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kolkisin er potensielt toksisk. Det er derfor viktig å ikke overskride dosen som er forskrevet av en medisinsk spesialist med nødvendig kunnskap og erfaring. Kolkisin har et smalt terapeutisk vindu. Administreringen skal avbrytes dersom det oppstår symptomer som kvalme, oppkast, magesmerter eller diaré.

Hvis pasientene utvikler tegn eller symptomer som kan indikere blodcelledyskrasi, som feber, stomatitt, sår hals eller forlenget blødning, skal behandling med kolkisin seponeres umiddelbart og full hematologisk undersøkelse foretas.

Forsiktighet bør utvises ved:

- nedsatt lever- eller nyrefunksjon
- kardiovaskulær sykdom
- gastrointestinal sykdom
- eldre og svekkede pasienter
- pasienter med avvik i blodverdier

Kolkisin kan forårsake alvorlig beinmargsdepresjon (agranulocytose, aplastisk anemi, trombocytopeni). Forandring i blodverdier kan komme gradvis eller svært brått. Spesielt aplastisk anemi har høy dødelighet. Regelmessige undersøkelser av blodtall er vesentlig. Hvis hudreaksjoner (petekkier) forekommer, skal blodtall sjekkes umiddelbart.

Makrolider, CYP3A4-hemmere, ciklosporin, hiv-protease-hemmere, kalsiumkanalblokkere og statiner kan forårsake klinisk signifikante interaksjoner med kolkisin hvilket kan føre til kolkisinindusert toksisitet (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av P-gp-hemmere og/eller sterke CYP3A4-hemmere øker eksponeringen for kolkisin, noe som kan føre til kolkisinindusert toksisitet, inkludert dødsfall. Dersom behandling med en P-gp-hemmer eller en sterk CYP3A4-hemmer er nødvendig hos pasienter med normal nyre- og/eller leverfunksjon, anbefales en reduksjon i kolkisindosen (se pkt. 4.2 og 4.5), og pasientene bør overvåkes nøye for bivirkninger av kolkisin. Hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon bør kombinert bruk av kolkisin og P-gp-hemmere og/eller sterke CYP3A4-hemmere unngås om mulig da det kan være vanskelig å forutse og kontrollere systemisk eksponering for kolkisin. I disse

ekstraordinære tilfellene, der fortsatt bruk av kolkisin når man starter P-gp-hemmere og/eller sterk CYP3A4-hemmere er vurdert å være gunstig til tross for potensiell risiko for overdosering, bør kolkisindosen reduseres vesentlig og nøye klinisk overvåking gjennomføres.

Langtidsbruk av kolkisin kan assosieres med vitamin B12-mangel.

Når kolkisin brukes til behandling av akutt urinsyregikt eller som profylakse mot urinsyregiktanfall ved oppstart av behandling med urikosuriske legemidler

Pasienter må informeres grundig om potensiell risiko ved mulig graviditet og hvilke effektive prevensjonsmetoder som bør benyttes. Kvinnelige pasienter bør bruke effektiv prevensjon under og i minst tre måneder etter avsluttet kolkisinbehandling (se pkt. 4.6). Basert på bekymring for potensiell ødeleggelse av sædceller (se pkt. 5.3) bør mannlige pasienter ikke få barn i løpet av og minst seks måneder etter avsluttet kolkisinbehandling (se pkt. 4.6).

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen langtidsdata for bruk hos pediatriske pasienter. Bruk av kolkisin hos barn er primært indisert for indikasjonen FMF.

Hjelpestoff(er)

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner med andre legemidler er ikke, eller lite, dokumentert. Ut fra typen bivirkninger, anbefales det å utvise forsiktighet ved samtidig administrering av legemidler som kan påvirke blodverdiene eller ha en negativ påvirkning på lever- og/eller nyrefunksjon.

I tillegg kan legemidler som cimetidin og tolbutamid redusere kolkisinmetabolismen og følgelig øke plasmanivåene av kolkisin.

Kolkisin er et substrat for både CYP3A4 og transportproteinet P-gp. Ved forekomst av CYP3A4- eller P-gp-hemmere kan konsentrasjonen av kolkisin i blodet øke. Toksisitet, inkludert fatale tilfeller, har vært rapportert ved samtidig bruk av hemmere som makrolider (klaritromycin og erytromycin), ciklosporin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, hiv-proteasehemmere, kalsiumkanalantagonister som verapamil og diltiazem (se pkt. 4.4).

Grapefruktjuice kan øke plasmanivåene av kolkisin. Grapefruktjuice bør derfor ikke inntas sammen med kolkisin.

Hvis behandling med en P-gp-hemmer (f.eks. ciklosporin, verapamil eller kinidin) eller en sterk CYP3A4-hemmer (f.eks. ritonavir, atazanavir, indinavir, klaritromycin, telitromycin, itraconazol eller ketokonazol) er nødvendig hos pasienter med normal nyre- eller leverfunksjon, kan tilpasning av kolkisindosen være nødvendig. Samtidig bruk av slike hemmere og kolkisin bør unngås hos pasienter med nyre- eller leverskade (se pkt. 4.4).

Reversibel malabsorpsjon av cyanokobalamin (vitamin B12) kan fremkalles ved en endret funksjon i intestinal mucosa.

Faren for myopati og rhabdomyolyse øker ved kombinasjon av kolkisin med statiner, fibrater, ciklosporin eller digoksin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Dyrestudier har vist at administrering av kolkisin kan påvirke spermatogenesen negativt (se pkt. 5.3). Sjeldne tilfeller av reversibel oligospermi og azospermi hos menn er kjent fra litteraturen.

Når kolkisin brukes til behandling av FMF

Da ubehandlet FMF også kan føre til infertilitet, bør bruk av kolkisin veies mot potensiell risiko og kan vurderes ved klinisk behov.

Når kolkisin brukes til behandling av akutt urinsyregikt eller som profylakse mot urinsyregiktanfall ved oppstart av behandling med urikosuriske legemidler

Mannlige pasienter bør ikke få barn i løpet av og minst seks måneder etter avsluttet kolkisinbehandling (se pkt. 4.4). Hvis det likevel oppstår graviditet i løpet av denne tidsperioden, bør genetisk veiledning gis.

Graviditet

Dyrestudier indikerer reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Når kolkisin brukes til behandling av FMF

En moderat mengde data om gravide kvinner med FMF indikerer ingen misdannelser eller føto-/neonatal toksisitet av kolkisin. Siden ubehandlet FMF også kan påvirke graviditeten negativt, bør bruk av kolkisin under graviditet veies opp mot potensielle risiki og kan vurderes ved klinisk behov.

Når kolkisin brukes til behandling av akutt urinsyregikt eller som profylakse mot urinsyregiktanfall ved oppstart av behandling med urikosuriske legemidler

Det foreligger begrenset mengde data fra bruk av kolkisin hos gravide kvinner med urinsyregikt. Som et forsiktighetstiltak bør bruk av kolkisin i denne pasientpopulasjonen og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker effektiv prevensjon, unngås og kan kun vurderes dersom andre behandlingsalternativer, inkludert NSAIDs og glukokortikoider, ikke er aktuelt. Kvinnelige pasienter må bruke effektiv prevensjon under og i minst tre måneder etter avsluttet kolkisinbehandling (se pkt. 4.4). Hvis det likevel oppstår graviditet i løpet av denne tidsperioden, bør genetisk veiledning gis.

Amming

Kolkisin/metabolitter finnes hos nyfødte/spedbarn som ammes av behandlede kvinner. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effekten av kolkisin hos nyfødte/spedbarn. Kolkisin bør ikke brukes hos ammende kvinner med urinsyregikt. Hos ammende mødre med FMF må det tas en beslutning om å avbryte ammingen eller å avbryte/avstå fra kolkisinbehandling etter vurdering av fordelene med amming for barnet og fordelene med behandling for kvinnen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen data er tilgjengelig når det gjelder påvirkningen av kolkisin på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Muligheten for døsighet og svimmelhet bør imidlertid tas i betraktning.

Colrefuz har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er observert.

Hyppigheten er ikke kjent med mindre de er oppført under en av følgende inndelinger:

Svært vanlige >1/10
Vanlige >1/100 og <1/10
Mindre vanlige >1/1000 og <1/100
Sjeldne >1/10 000 og <1/1000
Svært sjeldne <1/10 000
Ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer
Beinmargsdepresjon med agranulocytose og aplastisk anemi

Nevrologiske sykdommer
Perifer nevritt, nevropati

Gastrointestinale sykdommer
Vanlige: magesmerter, kvalme, oppkast og diaré

Sykdommer i lever og galleveier
Levertoksisitet

Hud- og underhudssykdommer
Alopesi, utslett

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett
Myopati og rabdomyolyse

Reproduktive- og brystsykdommer
Amenoré, dysmenoré, oligospermi, azospermi

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum
Faryngolaryngeal smerte

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer
Vitamin B12-mangel

Pediatrisk populasjon
Langtidssikkerhetsdata er ikke tilgjengelig for pediatriske pasienter

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Kolkisin har et smalt terapeutisk vindu og er ekstremt toksisk i overdose. Pasienter med spesiell risiko for toksisitet er de med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, gastrointestinal sykdom eller hjertesykdom og pasienter med svært høy alder. Etter en overdose av kolkisin må alle pasienter, selv ved fravær av tidlige symptomer, henvises til umiddelbar medisinsk vurdering.

Klinisk:

Symptomer på akutt overdosering kan være forsinket (3 timer i gjennomsnitt): kvalme, oppkast, magesmerte, hemoragisk gastroenteritt, volumdepleksjon, forstyrrelser i elektrolyttbalansen,

leukocytose, hypertensjon i alvorlige tilfeller. Den andre fasen med livstruende komplikasjoner utvikles 24 til 72 timer etter administrering av legemidlet: multipl organ dysfunksjon, akutt nyresvikt, forvirring, koma, økende perifer motorisk og sensorisk nevrologi, myokarddepresjon, pancytopeni, arytmier, respirasjonssvikt, ødeleggende koagulopati. Død er vanligvis et resultat av respirasjonsdepresjon og kardiovaskulær kollaps. Dersom pasienten overlever, kan restitusjonen følges av tilbakevendende leukocytose og reversibel alopesi omtrent én uke etter første inntak.

Behandling:

Det finnes ingen motgift.

Fjerning av toksiner ved mageskylling innen én time etter akutt forgiftning.

Vurder oralt aktivt kull innen 1 time etter inntak av mer enn 0,1 mg/kg kroppsvekt hos voksne og innen 1 time etter inntak hos barn, uansett hvor stor mengde som er inntatt. Hemodialyse har ingen virkning (stort tilsynelatende distribusjonsvolum). Tett klinisk og biologisk overvåking i et sykehusmiljø.

Symptomatisk og støttende behandling: respirasjonskontroll, vedlikehold av blodtrykk og sirkulasjon, korrigering av forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen.

Den dødelige dosen varierer kraftig (7–65 mg i én dose), men er vanligvis rundt 20 mg for voksne.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Giktmidler, uten virkning på urinsyreomsetningen. ATC-kode: M04A C01

Virkningsmekanisme

Kolkisins virkningsmekanisme i behandlingen av urinsyregikt er ikke fullstendig kjent. Urinsyrekrystaller fagocytteres av leukocytter. På denne måten frigis inflammatoriske faktorer. Kolkisin hemmer disse prosessene. Andre egenskaper til kolkisin, slik som interaksjon med mikrotubuli, kan også bidra til virkningen. Effekten inntreffer ca. 12 timer etter oral administrering og er maksimal etter 1 til 2 dager.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Kolkisin absorberes raskt og tilnærmet fullstendig etter oral administrering. Maksimale plasmakonsentrasjoner oppnås vanligvis etter 30 til 120 minutter.

Distribusjon

Plasmaproteinbinding av kolkisin er ca. 30 %. Det akkumuleres i leukocytter.

Eliminasjon

Kolkisin metaboliseres delvis i leveren og deretter delvis via gallen. Det utskilles hovedsakelig (80 %) i uendret form og som metabolitter i feces. 10–20 % utskilles i urinen. Halveringstiden i plasma er 30–60 minutter og omtrent 60 timer i leukocytter.

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data fra bruk hos barn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kolkisin forårsaker DNA-skade *in vitro*, og kromosomavvik ble observert *in vivo*. Ingen toksisitetsdata er tilgjengelig fra egen preklinisk forskning.

Dyrestudier har vist at kolkisin-indusert forstyrrelse av mikrotubulidannelse har en effekt på meiose og mitose. Etter kolkisineksponering er det påvist redusert spermatall og sædceller med unormal morfologi hos hanndyr. Dosene som ble brukt i disse studiene, var vesentlig høyere enn dosen som ble forskrevet for bruk hos pasienter. Høye doser kolkisin kan forårsake teratogenisitet og embryotoksitet hos mus, rotter og kaniner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Stivelse, pregelatinisert
Natriumstivelseglykolat
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit, ugjennomsiktig PVC/vanlig aluminiumsfolie for gjennomtrykking.

Blisterpakninger: 20 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

14-10057

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. mars 2015

Dato for siste fornyelse: 05. juni 2019

10. OPPDATERINGSDATO

20.01.2023