

25 helmikuuta 2016

Kolkisiini

Versio 3.1

RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

- Kihti

Kihtiä esiintyy kaikkialla maailmassa. Yhdistyneessä kuningaskunnassa vuosina 2000-2007 kihtiä oli arviolta 5,9 prosentilla miehistä ja 2 prosentilla naisista, ja tauti yleistyy iän myötä. Kihdistä kärsivät 30 - 60-vuotiaat.

Noin 90 % kihtipotilaista ei pysty poistamaan kehostaan virtsan mukana riittävästi uraattia (tiettyjen ruokien lopputuotteena syntyvää kivennäisainetta), minkä vuoksi uraatteja voi kertyä kehon kudoksiin tai kiteytyä niveliin. Suurimmassa osassa muista kihtitapauksista potilaan elimistö joko kuluttaa liikaa puriineja (orgaanisia yhdisteitä, joita on käytännöllisesti katsoen kaikissa ruoka-aineissa ja jotka elimistö muuttaa virtsahapoksi) tai tuottaa liian paljon virtsahappoa.

Kihdin hoito on tärkeää kivun helpottamiseksi; sairauden pahenemisen estämiseksi; ja uraattikiteiden munuaisiin kertymisen estämiseksi, missä niistä voi aiheutua munuaiskiviä tai uraattinefropatia (munuaisten toiminnan nopea heikkeneminen).

VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä

Akuutti kihti

Kolkisiinin teho akuutin kihdin hoidossa on todettu kahdessa merkittävässä tutkimuksessa, joihin osallistui 146 potilasta. Toinen tutkimus osoitti, että kolkisiinihoito sekä pienillä (1,8 mg) että suurilla annoksilla (4,8 mg) on huomattavasti tehokkaampi kuin lumelääke (valmiste, joka ei sisällä vaikuttavaa ainetta). Pieniä annoksia saaneessa ryhmässä vasteen saavutti 37,8 % ja suuria annoksia saaneessa 32,7 %, kun taas lumelääkeryhmässä vastetta todettiin 15,5 %-illa potilaista. Toisen tutkimuksen tulokset puolestaan osoittivat, että merkittävästi suurempi osuus kolkisiinihoitoa saaneista potilaista kuin lumelääkeryhmän potilaista vastasi hoitoon 48 tunnin kuluessa, kun vastetta mitattiin kliinisen (64 % vs. 23 %) ja kipupisteasteikon (73 % vs. 36 %) perusteella

Kihtihoitausten ennaltaehkäisy

Kliinisissä tutkimuksissa on todettu kohtausten vähentyneen huomattavasti enemmän, kun kolkisiinia annettiin yhdessä allopurinolin tai probenesidin kanssa, kuin käytettäessä pelkästään uraatteja vähentävää hoitoa. Kolkisiini-/probenesidiryhmän potilailla oli kuukaudessa huomattavasti vähemmän kihtihoituksia kuin lumelääkettä saaneilla.

Akuutteja kihtikohtauksia sai 33 % allopurinoli-/kolkisiiniryhmän potilaista (21 potilasta) ja 77 % lumelääkettä saaneista potilaista (22 potilasta).

VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Saatavana olevan tiedon perusteella ei ole havaittu sellaisia lääkkeen tehoa koskevia aukkoja kohdepopulaation hoidossa, jotka vaatisivat myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä, lääkkeen tehoa koskevia tutkimuksia. Ei myöskään ole näyttöä siitä, että hoidon tulokset olisivat erilaisia missään kohdeväestön alaryhmässä minkään indikaation osalta, kun otetaan huomioon iän, sukupuolen, rodun ja elinten toimintahäiriöiden kaltaiset tekijät.

VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Immunitietin aikaansaavien, happea kuljettavien ja/tai veren normaalista hyytymisestä huolehtivien solujen tuotannon heikkeneminen (vaikeasteinen luuydinsuppressio)	Kolkisiini aiheuttaa vaikeasteista immunitietin aikaansaavien, happea kuljettavien ja/tai veren normaalista hyytymisestä huolehtivien solujen tuotannon heikkenemistä (agranulosytoosia, aplastista anemiaa ja trombosytopeniaa). Verisolujen määrien muutokset voivat olla asteittaisia tai hyvin äkillisiä. Erityisesti aplastiseen anemiaan liittyy korkea kuolleisuus. Kolkisiinihoito on lopetettava välittömästi ja tehtävä kattava hematologinen tutkimus, jos potilaalle kehittyy merkkejä tai oireita, jotka voisivat viitata verisolujen tuotannon heikkenemiseen, kuten kuumetta, suutulehdusta, kurkkukipua, pitkittyntä verenvuotoa, mustelmia tai iho-ongelmia.	Kyllä, ajoittaisilla verikokeilla. Varovaisuutta on noudatettava potilaiden suhteen, joilla on muutoksia verisolujen määrissä.

<p>Yhteisvaikutukset eräiden maksaentsyymien estäjien kanssa (yhteisvaikutus CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin estäjien kanssa)</p>	<p>Kolkisiini on sekä CYP3A4:n että kuljettajaproteiini P-glykoproteiinin (maksaentsyymejä) substraatti. Jos veressä on CYP3A4:n tai P-glykoproteiinin estäjiä, veren kolkisiinipitoisuus nousee. Toksisuutta, myös kuolemantapauksia, on raportoitu CYP3A4:n tai P-glykoproteiinin estäjien, kuten makrolidien (klaritromysiini ja erytromysiini), siklosporiinin, ketokonatsolin, itrakonatsolin, vorikonatsolin, HIV-proteaasin estäjien, kalsiumkanavan salpaajien (verapamiili ja diltiatseemi) ja kolkisiinin samanaikaisen käytön yhteydessä. Greippimehua ei saa nauttia yhdessä kolkisiinin kanssa.</p>	<p>Kyllä, annosta muuttamalla, jos hoito P-glykoproteiinin estäjällä tai voimakkaalla CYP3A4:n estäjällä on tarpeen potilailla, joiden munuaisten ja maksan toiminta on normaali. Näiden estäjien samanaikaista käyttöä kolkisiinin kanssa on vältettävä potilailla, jotka kärsivät munuaisten tai maksan vajaatoiminnasta.</p>
<p>Lihassairaus, johon sisältyy lihaskudoksen rapistumista (myopatiaa ja rabdomyolyysia)</p>	<p>Lihaskudoksen rapistumisen riski kasvaa, jos kolkisiinia käytetään samanaikaisesti statiinien, fibraattien, siklosporiinin tai digoksiinin kanssa.</p>	<p>Tämän riskin ehkäisyyn ei tiedetä erityistä menetelmää.</p>
<p>Käyttö potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä (allergisia) kolkisiinille tai lääkevalmisteen apuaineille</p>	<p>Colrefuz voi aiheuttaa yliherkkyysoireita potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä kolkisiinille tai lääkevalmisteen apuaineille.</p>	<p>Colrefuzia ei saa käyttää potilaille, jotka ovat yliherkkiä kolkisiinille tai jollekin luetelluista apuaineista.</p>

Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään
-------	----------------

Kolkisiinilääkevalmisteen käyttö potilaille, joille käyttö on vasta-aiheista (virallisista käyttöaiheista poikkeava käyttö, kuten hemodialyysin ja vaikea-asteisen munuaisten vajaatoiminnan tai laktoosi-intoleranssin yhteydessä)	Kolkisiinin täydellinen poistuminen elimistöstä on heikentynyt potilailla, joilla on dialyysiä vaativa loppuvaiheen munuaissairaus. Lisäksi hemodialyysi ei poista kolkisiinia seerumista. Colrefuz sisältää myös laktuloosia, joten laktoosi-intoleranttien ei pidä käyttää tätä lääkettä. Jos Colrefuzia annetaan em. potilasryhmille, haittavaikutusten riski voi olla tavallista suurempi.
Yliannostus	Tehokkaan kolkisiiniannoksen ja yliannoksen välillä on vain pieni ero, koska kolkisiinin terapeuttinen leveys on kapea (lääkeannosalue, jolla sairauden hoito on tehokasta ja samalla turvallista). Lisäksi tiettyjen lääkkeiden käyttö samanaikaisesti kolkisiinin kanssa tai kolkisiinin käyttö tiettyjen potilasryhmien hoidossa voi lisätä kolkisiinitoksisuuden riskiä. Turvallisuusprofiili on kuitenkin hyvin tiedossa, ja suositusannoksista on saatavana runsaasti tietoa. Siksi yliannostuksen merkkejä osataan tarkkailla.
Lääkitysvirheet	Kolkisiinilla on kapea terapeuttinen leveys, joten tehokkaan kolkisiiniannoksen ja kolkisiinin yliannostuksen ero on hyvin pieni. Lisäksi tiettyjen lääkkeiden käyttö samanaikaisesti kolkisiinin kanssa tai kolkisiinin käyttö tiettyjen potilasryhmien hoidossa voi lisätä kolkisiinitoksisuuden riskiä.

Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Käyttö potilaille, joiden sydämen toiminta on heikentynyt (käyttö potilaille, joilla on sydämen vajaatoiminta)	Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joiden sydämen toiminta on heikentynyt.
Käyttö potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt (käyttö potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta)	Saatavilla on rajoitetusti tietoa kolkisiinin käyttäytymisestä maksan vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden elimistössä.

<p>Käyttö potilaille, joilla on ruoansulatuselimistöön liittyviä ongelmia (käyttö potilaille, joilla on jokin gastrointestinaalinen sairaus)</p>	<p>Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset liittyvät ruoansulatuselimistöön, kuten ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakivut ja -kouristelut. Vaikutukset ilmenevät useimmilla potilailla noin 8 - 12 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta suun kautta, etenkin maksimiannoksia käytettäessä. Varovaisuuteen on siis syytä hoidettaessa potilaita, joilla on jokin ruoansulatuselimistöön liittyvä vaiva.</p>
<p>Käyttö potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (käyttö potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta)</p>	<p>Kolkisiinin kokonaispuhdistuman on todettu olevan 4 kertaa normaalia hitaampi potilailla, joilla on dialyysyä vaativa loppuvaiheen munuaissairaus. Kliinisistä tutkimuksista tai markkinakokemuksista ei ole saatu näyttöä, joka tukisi sitä, että kolkisiinin olisi vasta-aiheinen potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Kapean terapeuttisen leveydensävyksi kolkisiinin käyttöä ei kuitenkaan suositella näille potilaille. Lievän tai kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta kolkisiinin käyttäytymiseen elimistössä ei tunneta, mutta kolkisiinin käytössä näiden potilaiden hoidossa olisi kuitenkin noudatettava varovaisuutta.</p>
<p>Käyttö iäkkäillä potilailla (> 65-vuotiailla)</p>	<p>Kolkisiinin haittavaikutusprofiili oli samanlainen nuorilla (18 - 30-vuotiailla) ja iäkkäillä (> 60-vuotiailla), jotka saivat yhden 0,6 mg:n kolkisiininannoksen, lukuun ottamatta kohonnutta verenpainetta, jota esiintyi useammin iäkkäillä kuin nuorilla potilailla. Raporttien lisääntyminen voi kertoa ikääntyneillä piilevänä perussairautena olevasta kohonneesta verenpaineesta. Lisäksi merkittävän munuaisten tai maksan vajaatoiminnan todennäköisyys on suurempi iäkkäillä kuin nuorilla, joten iäkkäillä potilailla on siten suurempi riski tälle haittavaikutukselle.</p>

<p>Käyttö raskauden ja imetyksen aikana</p>	<p>Kolkisiinilla ei ole suoritettu asianmukaisia ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia raskaana olevilla naisilla. Kirjallisuustiedot kuitenkin viittaavat siihen, etteivät kolkisiinin normaalit hoitoannokset vaikuttaisi negatiivisesti miesten eikä naisten hedelmällisyyteen, eikä odottavaan äitiin tai lapseenkaan, vaikka annokset kuitenkin läpäisevät istukan. Kolkisiinin erittyä äidinmaitoon pitoisuuksina, jotka vastaavat äidissä esiintyviä määriä, mutta imetyksessä lapsissa ei ole havaittu haittavaikutuksia. Rajallisten tietojen mukaan ainoastaan äidinmaitoa saavat lapset saavat alle 10 prosenttia äidin ottamasta annoksesta.</p>
---	--

VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Potilaille on saatavilla pakkausseloste, jossa kerrotaan valmisteen tiedot maallikkokielellä. Näissä asiakirjoissa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Lääkkeen valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta www.fimea.fi.

Tähän lääkkeeseen ei liity lisätoimia riskien minimoimiseksi.

VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Myyntiluvan jälkeisiä tehoon tai turvallisuuteen liittyviä tutkimuksia ei ole käynnissä tai suunnitteilla kolkisiinin osalta.

VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

Versio	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
--------	------------	--------------------	-----------

2.0	07-10-2014	<p>Seuraavien riskien lisääminen riskienhallintasuunnitelmaan:</p> <p>Tunnistetut riskit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Käyttö potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä kolkisiinille tai lääkevalmisteen apuaineille <p>Mahdolliset riskit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Virallisista käyttöaiheista poikkeava käyttö (kuten hemodialyysin ja vaikea-asteisen munuaisten vajaatoiminnan tai laktoosi-intoleranssin yhteydessä) - Yliannostus - Lääkitysvirheet <p>Puuttuvat tiedot:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Käyttö sydämen vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla - Käyttö maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla - Käyttö gastrointestinaalisesta sairaudesta kärsivillä potilailla - Käyttö iäkkäillä potilailla (> 65-vuotiailla) - Käyttö raskauden ja imetyksen aikana <p>"Kolkisiinista johtuvan toksisuuden" riskin poistaminen.</p>	<p>Riskienhallintasuunnitelma päivitettiin Yhdistyneen kuningaskunnan päivänä 70 tehdyn alustavan arviointiraportin mukaan.</p>
3.0	21-01-2015	Riskit eivät ole muuttuneet.	<p>Riskienhallintasuunnitelma päivitettiin 145. päivän alustavan arviointiraportin pohjalta, jossa ehdotettiin PI-muutoksia, jotka vaikuttavat ehdotettuihin riskienminimointitoimiin.</p>

3.1	04-03-2015	Riskit eivät ole muuttuneet.	Riskienhallintasuunnitelma päivitettiin 180. päivän ja 195. päivän alustavien arviointiraporttien pohjalta, joissa ehdotettiin PI-muutoksia, jotka vaikuttavat ehdotettuihin riskienminimointitoimiin.
-----	------------	------------------------------	--