

25 februari 2016

## Kolkicin

### Version 3.1.

## OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

### VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

#### VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

- Gikt

Gikt förekommer världen över. I Storbritannien är den uppskattade förekomsten av gikt för åren 2000–2007 5,9 % hos män och 2 % hos kvinnor. Förekomsten ökar med stigande ålder. Gikt är vanligast i åldrarna 30–60 år.

Hos ungefär 90 % av patienterna med gikt avlägsnar inte urinen tillräcklig mängd urat (ett mineral som bildas som slutprodukt vid konsumtion av vissa livsmedel) från kroppen, vilket kan leda till att urat ansamlas i vävnaderna eller kristalliseras i lederna. Hos övriga patienter är konsumtionen av purinrik kost alltför hög (puriner är organiska substanser som finns i praktiskt taget alla livsmedel, och omvandlas till urinsyra när de bryts ner i kroppen ) eller så producerar de alltför stor mängd urinsyra.

Behandling av gikt är viktigt för att lindra smärta samt för att förebygga sjukdomsförsämring och ansamling av uratkristallar i njurarna, vilket kan leda till njursten eller uratnefropati (snabbt avtagande njurfunktion).

#### VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

##### Akut gikt

Effekten av kolkicin vid akut gikt har visat sig vara positiv i två relevanta studier som utfördes på 146 patienter. En studie visade att behandling med kolkicin i både låga doser (1,8 mg) och höga doser (4,8 mg) är betydligt mer effektivt än placebo (ämne utan medicinsk effekt). 37,8 % av patienterna i lågdosgruppen svarade på behandlingen, 32,7 % i högdosgruppen och 15,5 % i placebogrupperna. En annan studie visade att en betydligt större andel av patienterna som behandlades med kolkicin svarade på behandlingen inom 48 timmar, med avseende på klinisk gradering och smärtskattning (64 % avseende klinisk gradering och 73 % avseende smärtskattning) jämfört med placebo (23 % avseende klinisk gradering och 36 % avseende smärtskattning).

##### Förebyggande av giktattacker

I kliniska studier har en avsevärd minskning av giktattacker rapporterats när kolkicin administreras tillsammans med allopurinol eller probenecid, jämfört med enbart uratsänkande behandling. Patienterna i kolkicin-/probenecid-gruppen hade en avsevärt lägre frekvens av giktattacker per månad jämfört med patienterna som fick placebo. Akuta giktattacker förekom hos 33 % av allopurinol-/kolkicin-patienterna (21 patienter) och hos 77 % av placebopatienterna

(22 patienter).

### **VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen**

Baserat på tillgängliga data har man inte identifierat några kunskapsluckor gällande effektivitet hos målpopulationen som kan motivera effektivitetsstudier efter godkännande. Dessutom finns det inget som tyder på att behandlingsresultaten skulle bli annorlunda i någon undergrupp till målgruppen vad gäller samtliga indikationer, om man räknar med faktorer som ålder, kön, etnicitet och nedsatt organfunktion.

### **VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor**

#### **Viktiga kända risker**

<b>Risk</b>	<b>Vad är känt</b>	<b>Förebyggande möjligheter</b>
Nedsatt produktion av vita och röda blodkroppar, och/eller av blodkroppar som reglerar normal blodkoagulation (allvarlig benmärgsdepression)	Kolkicin orsakar kraftigt nedsatt produktion av vita och röda blodkroppar, och/eller av blodkroppar som reglerar normal blodkoagulation (agranulocytos, aplastisk anemi och trombocytopeni). Förändringar i blodvärden kan ske gradvis eller väldigt plötsligt. I synnerhet aplastisk anemi har hög dödlighet. Om patienten visar tecken eller symptom som kan indicera nedsatt produktion av blodkroppar, som feber, muninflammation, halsont, förlängd blödning, blåmärken eller hudbesvär ska behandling med kolkicin omedelbart avbrytas och en komplett hematologisk undersökning genomföras.	Ja, genom att ta regelbundna blodprover. Försiktighet rekommenderas hos patienter med avvikande blodvärden.

Läkemedelsinteraktion med vissa hämmare av leverenzymen (läkemedelsinteraktion med CYP3A4- och P-glykoproteinhämmare)	Kolkicin är ett substrat för både CYP3A4 och transportproteinet P-glykoprotein (leverenzymen). I närvaro av CYP3A4 och P-glykoproteinhämmare, ökar kolkicinkoncentrationen i blodet. Toxicitet, inklusive dödsfall, har rapporterats vid samtidig användning av CYP3A4- och P-glykoprotein-hämmare som makrolider (klaritromycin och erytromycin), ciklosporin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, HIV-proteas-hämmare, kalciumkanalblockerare (verapamil och diltiazem) och kolkicin. Grapefruktjuice bör inte intas samtidigt som kolkicin.	Ja, genom att justera dosen om behandling med en P-glykoproteinhämmare eller en potent CYP3A4-hämmare anses nödvändigt hos patienter med normal njur- och leverfunktion. Samtidig användning av dessa hämmare och kolkicin ska undvikas hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.
Muskelsjukdom inklusive nedbrytning av muskelvävnaden (myopati och rabdomyolys)	Risken för nedbrytning av muskelvävnaden ökar vid en kombination av kolkicin och statiner, fibrater, ciklosporin eller digoxin.	Ingen specifik metod känd för förebyggande av denna risk.
Användning hos patienter med känd överkänslighet (allergi) mot kolkicin eller dess hjälpämnen	Kolkicin kan orsaka överkänslighetsreaktioner hos patienter med känd överkänslighet mot kolkicin eller dess hjälpämnen.	Kolkicin ska inte användas hos patienter som är känsliga mot kolkicin eller mot något av hjälpämnena som nämns.

#### Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt
Användning av kolkicin hos patienter där användningen är kontraindicerad (off-label-användning, inklusive hemodialys och svårt nedsatt njurfunktion, laktosintolerans)	Total eliminering av kolkicin från kroppen minskar hos dialyspatienter med njursjukdom i slutstadiet. Dessutom elimineras inte kolkicin från serum via hemodialys. Produkten innehåller laktulos, och patienter med laktosintolerans ska inte använda denna produkt. Risken för biverkningar ökar hos dessa patienter om de använder kolkicin.

Overdosering	Det är bara en liten skillnad mellan en effektiv dos av kolkicin och en överdos, eftersom kolkicin har ett snävt terapeutiskt index (den dos av läkemedlet som ger en optimal effekt samtidigt som den är säker). Dessutom kan administrering av vissa läkemedel tillsammans med kolkicin, eller administrering i vissa patientgrupper öka risken för kolkicintoxicitet. Säkerhetsprofilen är emellertid välkänd och det finns omfattande information om de föreslagna doserna. Därför är det möjligt att övervaka tecken på överdos.
Felmedicinering	Kolkicin har ett snävt terapeutiskt index vilket gör att det bara är en liten skillnad mellan en effektiv dos av kolkicin och en överdos. Dessutom kan administrering av vissa läkemedel tillsammans med kolkicin, eller administrering i vissa patientgrupper öka risken för kolkicintoxicitet.

## Återstående information

Risk	Vad är känt
Användning hos patienter med nedsatt hjärtfunktion	Försiktighet rekommenderas hos patienter med nedsatt hjärtfunktion.
Användning hos patienter med nedsatt leverfunktion	Litteraturen innehåller begränsade data om kolkicins verkan hos patienter med nedsatt leverfunktion.
Användning hos patienter med matsmältningsproblem (patienter med mag-/tarmsjukdom)	De vanligaste biverkningarna som rapporterades gäller matsmältningssystemet som diarré, illamående, kräkningar, och smärta eller kramp i buken. Händelserna inträffar ungefär 8 till 12 timmar efter oral administrering hos majoriteten av patienterna, i synnerhet vid administrering av maximal dos. Därför rekommenderas försiktighet hos patienter med matsmältningsproblem.
Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion	Total eliminering av kolkicin från kroppen minskade fyrfaldigt hos dialyspatienter med njursjukdom i slutstadiet. Det finns inga direkta bevis från kliniska studier eller från marknadsföring som tyder på att kolkicin är kontraindicerat för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion. Dessa patienter rekommenderas däremot att inte använda kolkicin eftersom det har ett snävt terapeutiskt index. Effekten av lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion på kolkicins verkan i kroppen är inte känd, men kolkicin ska användas med försiktighet hos dessa patienter.
Äldre patienter (> 65 år)	Kolkicins biverkningsprofil var jämförbar hos yngre (18–30 år) och äldre (> 60 år) friska personer som fick en engångsdos kolkicin på 0,6 mg, med undantag av högt blodtryck som rapporterades oftare hos äldre än hos yngre personer. Den högre rapporteringsfrekvensen kan avspegla underliggande hypertoni hos de äldre patienterna. Det är även mer sannolikt att äldre personer lider av allvarligt nedsatt njur- eller leverfunktion, och kan därför löpa en större risk.
Användning vid graviditet och amning	Det finns inga tillämpliga eller välkontrollerade studier på gravida kvinnor som tar kolkicin. Fastän kolkicin passerar över placentan, tyder resultat som rapporterats i litteraturen på att kolkicin inte påverkar reproduktionspotentialen hos kvinnor och män på ett negativt sätt när det ges i terapeutiska doser, och har inte heller några andra detekterbara biverkningar hos mödrar och barn. Kolkicin utsöndras i modersmjölken i koncentrationer liknande dem som visas hos modern, men biverkningar har inte observerats hos ammande barn. Begränsade data tyder på att intaget för barn som endast ammas är mindre än 10 procent av dosen som tas av modern.

### VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipackssedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipackssedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipackssedeln kan hittas på Fimeas webbplats [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

### VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Inga säkerhets- eller effektstudier pågår eller planeras för kolkicin efter godkännande för försäljning.

### VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Versionnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
NA	NA	NA	NA
2.0	07-10-2014	<p>Tillägg av följande risker i riskhanteringsplanen:</p> <p>Identifierade risker:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Användning hos patienter med känd överkänslighet mot kolkicin eller dess hjälpämnen</li> </ul> <p>Potentiella risker:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Off-label-användning (inklusive hemodialys och svårt nedsatt njurfunktion, laktosintolerans)</li> <li>– Överdoser</li> <li>– Felmedicinering</li> </ul> <p>Information som saknas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Användning hos patienter med nedsatt hjärtfunktion</li> <li>– Användning hos patienter med nedsatt leverfunktion</li> <li>– Användning hos patienter med mag-/tarmsjukdom</li> <li>– Användning hos äldre patienter (&gt; 65 år)</li> <li>– Användning vid graviditet och amning</li> </ul> <p>Risken "kolkicintoxicitet" har tagits bort.</p>	Riskhanteringsplanen uppdaterades enligt utvärderingsrapporten för Dag 70 från Storbritannien.

3.0	21-01-2015	Riskerna har inte ändrats.	Riskhanteringsplanen uppdaterades enligt utvärderingsrapporten för Dag 145 som krävde ändringar i produktinformationen, vilket påverkar de föreslagna riskhanteringsåtgärderna.
3.0	04-03-2015	Riskerna har inte ändrats.	Riskhanteringsplanen uppdaterades enligt utvärderingsrapporten för Dag 180 och Dag 195 som krävde ändringar i produktinformationen, vilket påverkar de föreslagna riskhanteringsåtgärderna.