

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Belangrijke waarschuwing!

Vanwege het smalle therapeutische bereik van colchicine mag de aanbevolen maximale dosis niet worden overschreden. Overdosering, onder meer door interacties te negeren, kan leiden tot een fatale, zeer pijnlijke en onomkeerbare vergiftiging met fatale afloop. Zie rubrieken 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9 van deze SKP.

Het geneesmiddel moet voor en na gebruik buiten het bereik van anderen worden gehouden.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Colchicin Pharmaselect 1 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Colchicin Pharmaselect 1 mg tabletten: Elke tablet bevat 1 mg colchicine

Hulpstoffen met bekend effect:

Colchicin Pharmaselect 1 mg tabletten bevatten 101,00 mg lactosemonohydraat als verdunningsmiddel.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Colchicin Pharmaselect 1 mg tabletten:

Witte tot gebroken-witte, ronde, dubbelbolle, niet-omhulde tabletten met "H" in één zijde gedrukt en egaal aan de andere zijde (ca. 6 mm doorsnede, ca. 3,7 mm dik)

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Volwassenen

- Colchicine is geïndiceerd voor de behandeling van acute jichtaanvallen
- Colchicine is geïndiceerd voor de profylaxe van acute jichtaanvallen tijdens het starten van een urinezuurverlagende therapie.

Volwassenen en pediatrie patiënten (kinderen en adolescenten)

- Colchicine is geïndiceerd bij familiale mediterrane koorts (FMF) voor de profylaxe van aanvallen en het voorkomen van amyloïdose.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Jicht:

Acute jichtaanval

Bij acute jichtaanval: 2 tot 3 keer 0,5 mg, eventueel voorafgegaan door een aanvangsdosis van 1 mg.

De behandeling dient gestopt te worden bij het optreden van maagdarmlachten en als de behandeling met dit medicijn daarnaast geen effect geeft na 2 tot 3 dagen.

Er dient niet meer dan 6 mg ingenomen te worden als behandelingskuur. Na voltooiing van een kuur mag er gedurende minstens 3 dagen (72 uur) geen nieuwe kuur gestart worden. Bij diarree of braken dient onmiddellijk gestopt te worden met Colchicine tabletten, aangezien dit de eerste tekenen van een vergiftiging kunnen zijn.

Profylaxe van jichtaanvallen:

Volwassenen: 0,5-1 mg per dag ('s avonds in te nemen).

Familiaire mediterrane koorts

Volwassenen

1-3 mg per dag

De dosis kan als enkelvoudige dosis worden toegediend; doses hoger dan 1 mg per dag kunnen verdeeld worden in twee giften per dag. Bij patiënten die op de standaarddosis geen klinische respons vertonen, moet de dosis van colchicine stapsgewijs worden verhoogd tot maximaal 3 mg/dag om de ziekte onder controle te brengen. Bij elke verhoging van de dagdosis moet zorgvuldig op bijwerkingen worden gecontroleerd.

Pediatrische patiënten:

Voor gebruik bij kinderen mag colchicine alleen worden voorgeschreven onder toezicht van een medisch specialist met de vereiste kennis en ervaring.

Een orale aanvangsdosis moet worden toegediend die is gebaseerd op de leeftijd:

- 0,5 mg/dag bij kinderen jonger dan 5 jaar
- 1 mg/dag bij kinderen van 5 tot 10 jaar
- 1,5 mg/dag bij kinderen ouder dan 10 jaar.

Doses hoger dan 1 mg/dag kunnen verdeeld worden in twee giften per dag. Bij kinderen met amyloïde nefropathie zijn mogelijk hogere dagdoses tot 2 mg/dag nodig.

Wanneer doses van 0,25 mg nodig zijn, bijv. om de ziekte onder controle te krijgen bij patiënten die klinisch niet reageren op de standaarddosering, zijn de tabletten van 0,5 mg en 1 mg niet geschikt.

Specifieke groepen

Er is aangetoond dat gelijktijdige behandeling van colchicine met diverse geneesmiddelen, voornamelijk remmers van cytochroom P450 3A4 (CYP3A4)/P-glycoproteïne, het risico van colchicine-toxiciteit verhoogt. Als een patiënt gelijktijdige therapie met een matige of krachtige CYP3A4-remmer of met een P-glycoproteïne-remmer heeft gekregen, dient de maximale aanbevolen dosering van oraal colchicine te worden verlaagd en dient de patiënt nauwlettend op bijwerkingen van colchicine te worden gecontroleerd.

Patiënten met lever- en/of nierinsufficiëntie

Jicht

Bij patiënten met lichte of matige lever- en/of nierinsufficiëntie is de dosis 0,5 mg per dag.

Familiaire mediterrane koorts

Bij patiënten met milde of matige lever- en/of nierinsufficiëntie moet de aanvangsdosis met 50% (bijv. ≤ 1 mg/dag) worden verlaagd.

Deze patiënten dienen nauwlettend op bijwerkingen van colchicine te worden gecontroleerd. Voor ernstige lever- en/of nierinsufficiëntie, zie rubriek 4.3 “Contra-indicaties”.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tablet moet met een glas water worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Patiënten met bloeddyscrasie
- Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie
- Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Colchicine is potentieel toxisch; daarom is het belangrijk dat de dosis zoals voorgeschreven door een medisch specialist met de noodzakelijke kennis en ervaring, niet wordt overschreden.

Colchicine heeft een geringe therapeutische breedte. De toediening dient gestaakt te worden bij symptomen van vergiftiging, zoals misselijkheid, braken, buikpijn, diarree. Indien patiënten tekenen of symptomen ontwikkelen die zouden kunnen wijzen op een bloedceldyscrasie, zoals koorts, stomatitis, keelpijn of langdurig bloeden, moet de behandeling met colchicine onmiddellijk worden gestaakt en moet een volledig hematologisch onderzoek worden uitgevoerd.

Voorzichtigheid is geboden bij:

- Lever- en nierinsufficiëntie
- Cardiovasculaire ziekte
- Gastro-intestinale ziekte
- Oudere en verzwakte patiënten
- Patiënten met afwijkingen in het bloedbeeld.

Colchicine kan ernstige beenmergdepressie veroorzaken (agranulocytose, aplastische anemie, trombocytopenie). De verandering in het bloedbeeld kan zich geleidelijk ontwikkelen, maar ook zeer acuut ontstaan. Vooral aplastische anemie heeft een hoog risico op overlijden. Periodieke controle van het bloedbeeld is noodzakelijk. Bij het ontstaan van huidafwijkingen moet het bloedbeeld onmiddellijk worden gecontroleerd.

Marcoliden, CYP3A4-remmers, ciclosporine, hiv-proteaseremmers, calciumkanaalblokkers en statines kunnen klinisch belangrijke interacties met colchicine veroorzaken die leiden tot colchicine-geïnduceerde toxiciteit (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met P-gp-remmers en/of krachtige CYP3A4-remmers zal de blootstelling aan colchicine verhogen, wat kan leiden tot colchicine-geïnduceerde toxiciteit, waaronder overlijden. Indien behandeling met een P-gp-remmer of een krachtige CYP3A4-remmer noodzakelijk is bij patiënten met een normale nier- en/of leverfunctie, wordt een verlaging van de colchicinedosering aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 4.5) en moeten de patiënten zorgvuldig worden gemonitord op bijwerkingen van colchicine.

Voor patiënten met een lever- en/of nierinsufficiëntie moet het gecombineerde gebruik van colchicine en PgP-remmers en/of krachtige CYP3A4-remmers waar mogelijk worden vermeden, aangezien het moeilijk kan zijn om de systemische blootstelling aan colchicine te voorspellen en onder controle te houden. In de uitzonderlijke gevallen waarin voortzetting van colchicine bij het starten met PgP-remmers en/of krachtige CYP3A4-remmers als een voordeel wordt beschouwd, ondanks het mogelijke risico van overdosering, moeten aanzienlijke dosisverlagingen van colchicine en zorgvuldige klinische monitoring worden toegepast.

Langdurig gebruik van colchicine kan leiden tot vitamine B₁₂-tekort.

Indien colchicine wordt gebruikt voor de behandeling van acute jicht of voor profylaxe van een jichtaanval tijdens instelling van uraatverlagende therapie

Patiënten moeten zorgvuldig worden geïnformeerd over het potentiële risico van een mogelijke zwangerschap en over de effectieve anticonceptie maatregelen die moeten worden genomen. Vrouwelijke patiënten dienen effectieve anticonceptie toe te passen tijdens colchicinetherapie en gedurende minstens drie maanden na beëindiging daarvan (zie rubriek 4.6). Op grond van zorgen over mogelijke schade aan spermacellen (zie rubriek 5.3) mogen mannelijke patiënten geen kind verwekken tijdens colchicinetherapie en gedurende minstens 6 maanden na beëindiging daarvan (zie rubriek 4.6).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen veiligheidsgegevens over de lange termijn bij pediatrische patiënten. Het gebruik van colchicine bij kinderen is voornamelijk geïndiceerd voor de indicatie familiale mediterrane koorts.

Hulpstoffen

Bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met andere geneesmiddelen zijn nauwelijks gedocumenteerd. Gezien de aard van de bijwerkingen is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die het bloedbeeld kunnen aantasten of een negatieve invloed hebben op de lever- en/of nierfunctie.

Daarnaast kunnen stoffen zoals cimetidine en tolbutamide het metabolisme van colchicine verminderen en zo de plasmaspiegels van colchicine verhogen.

Colchicine is een substraat voor zowel CYP3A4 als het transporteiwit P-glycoproteïne. Remmers van CYP3A4 en P-glycoproteïne kunnen de concentraties van colchicine in het bloed verhogen.

Toxiciteit, waaronder dodelijke gevallen, is gemeld tijdens gelijktijdig gebruik van remmers zoals macroliden (claritromycine en erytromycine), ciclosporine, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, hiv-proteaseremmers, calciumkanaalantagonisten zoals verapamil, diltiazem en colchicine (zie rubriek 4.4).

Indien behandeling met een P-glycoproteïneremmer of een krachtige CYP3A4-remmer noodzakelijk is bij patiënten met een normale nier- en leverfunctie, kan aanpassing van de colchicinedosis nodig zijn. Gelijktijdig gebruik van deze remmers met colchicine moet vermeden worden bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Reversibele malabsorptie van cyanocobalamine (vitamine B12) kan worden geïnduceerd door een veranderd functioneren van het darmslijmvlies.

Het risico van myopathie en rhabdomyolyse is verhoogd bij de combinatie van colchicine met statines, fibraten, ciclosporine of digoxine.

Grapefruitsap kan de plasmaspiegels van colchicine verhogen. Grapefruitsap mag daarom niet samen met colchicine worden genomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Uit dierproeven is gebleken dat toediening van colchicine een negatief effect op de spermatogenese kan hebben (zie rubriek 5.3). Uit de literatuur zijn zeldzame gevallen van reversibele oligospermie en azoospermie bij mensen bekend.

Indien colchicine wordt gebruikt voor de behandeling van FMF

Aangezien het verloop van FMF zonder behandeling ook kan leiden tot onvruchtbaarheid, dient het gebruik van colchicine te worden afgewogen tegen de mogelijke risico's en kan het worden overwogen indien klinisch noodzakelijk.

Indien colchicine wordt gebruikt voor de behandeling van acute jicht of voor profylaxe van een jichtaanval tijdens instelling van uraatverlagende therapie

Mannelijke patiënten dienen geen kind te verwekken tijdens colchicinetherapie en gedurende minstens 6 maanden na beëindiging daarvan (zie rubriek 4.4). Indien er desondanks zwangerschap optreedt tijdens deze periode, dient er genetisch advies te worden ingewonnen.

Zwangerschap

Dierproeven wijzen op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Indien colchicine wordt gebruikt voor de behandeling van FMF

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen met FMF wijst niet op misvormende of foetale/neonatale toxiciteit van colchicine. Aangezien het verloop van FMF zonder behandeling ook negatieve invloed op de zwangerschap kan hebben, dient het gebruik van colchicine tijdens de zwangerschap te worden afgewogen tegen de mogelijke risico's en kan het worden overwogen indien klinisch noodzakelijk.

Indien colchicine wordt gebruikt voor de behandeling van acute jicht of voor profylaxe van een jichtaanval tijdens instelling van uraatverlagende therapie

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van colchicine door zwangere vrouwen met jicht. Als voorzorgsmaatregel dient het gebruik van colchicine bij deze patiënten en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie toepassen, te worden vermeden en kan het alleen worden overwogen indien andere behandelopties, waaronder NSAID's (zie rubriek 4.1) en glucocorticoiden, niet van toepassing zijn. Vrouwelijke patiënten moeten effectieve anticonceptie toepassen tijdens colchicinetherapie en gedurende minstens drie maanden na beëindiging daarvan (zie rubriek 4.4). Indien er desondanks zwangerschap optreedt tijdens deze periode, dient er genetisch advies te worden ingewonnen.

Borstvoeding

Colchicine en/of metabolieten zijn aangetroffen in pasgeborenen en/of zuigelingen die borstvoeding kregen van behandelde vrouwen. Er is onvoldoende informatie over de effecten van colchicine op pasgeborenen en zuigelingen. Colchicine mag niet worden

gebruikt bij vrouwen met jicht die borstvoeding geven. Bij vrouwen met FMF die borstvoeding geven, moet worden besloten om ofwel de borstvoeding te staken, dan wel de therapie met colchicine te staken of daarvan af te zien, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van therapie voor de vrouw tegen elkaar worden afgewogen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Over de invloed van colchicine op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen zijn geen gegevens bekend. Er dient echter rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van sufheid en duizeligheid.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen.

De frequenties zijn niet bekend, tenzij vermeld onder een van de volgende indelingen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Stelsel/orgaan	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Beenmergdepressie met agranulocytose en aplastische anemie en trombocytopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Vitamine B12-tekort
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Perifere neuritis, neuropathie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	Faryngolaryngeale pijn
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Buikpijn, misselijkheid, braken en diarree
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Hepatotoxiciteit
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Nierschade
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Alopecia, uitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Niet bekend	Myopathie en rhabdomyolyse
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Amenorroe, dysmenorroe, oligospermie, azoospermie

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie :
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Colchicine heeft een geringe therapeutische breedte en is bij overdosering uiterst toxisch. Patiënten met een bijzonder verhoogd risico op toxiciteit zijn degenen met nier- of leverfunctiestoornis, gastro-intestinale ziekte of hartziekte, en zeer jonge of zeer oude patiënten.

Na een overdosering met colchicine moeten alle patiënten, ook bij afwezigheid van vroege symptomen, worden doorverwezen voor onmiddellijke medische beoordeling.

Klinisch:

Symptomen van acute overdosering kunnen vertraagd optreden (ongeveer 3 uur): misselijkheid, braken, buikpijn, hemorragische gastro-enteritis, volumedepletie, elektrolytenafwijkingen, leukocytose en ernstige gevallen van hypotensie. De tweede fase met levensbedreigende complicaties ontwikkelt zich 24 tot 72 uur na toediening van het geneesmiddel: multi-orgaandisfunctie, acuut nierfalen, verwardheid, coma, toenemende perifere motorische en sensorische neuropathie, myocardiale depressie, pancytopenie, aritmieën, ademhalingsinsufficiëntie, verbruikscuagulopathie. Overlijden is doorgaans het gevolg van ademhalingsdepressie en cardiovasculaire collaps. Als de patiënt overleeft, kan herstel gepaard gaan met rebound-leukocytose en reversibele alopecia die ongeveer één week na de initiële inname beginnen.

Therapie:

Er is geen antidotum beschikbaar.

Eliminatie van toxinen door maagspoeling dient binnen één uur na acute vergiftiging plaats te vinden. Overweeg orale toediening van actieve kool binnen 1 uur na overdosering bij volwassenen die meer dan 0,1 mg/kg lichaamsgewicht hebben ingenomen en binnen 1 uur na overdosering bij kinderen ongeacht de ingenomen dosis.

Hemodialyse heeft geen effect (groot schijnbaar distributievolume).

Nauwlettende klinische en biologische monitoring in een ziekenhuis.

Symptomatische en ondersteunende behandeling: regulering van de ademhaling, op peil houden van bloeddruk en circulatie, correctie van verstoorde vocht- en elektrolytenbalans.

De letale dosis varieert sterk (7-65 mg in één dosis), maar is over het algemeen ongeveer 20 mg voor volwassenen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: preparaten tegen jicht, zonder effect op het urinezuurmetabolisme, ATC-code: M04AC01

Het werkingsmechanisme van colchicine bij de behandeling van jicht is niet geheel bekend. Uraatkristallen worden gefagocyteerd door leukocyten. Hierbij komen ontstekingsfactoren vrij. Colchicine remt deze processen. Andere eigenschappen van colchicine, zoals interactie met de microtubuli, zouden ook een bijdrage kunnen leveren aan de werking.

De werking treedt ongeveer 12 uur na orale toediening in en is maximaal na 1-2 dagen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Colchicine wordt na orale toediening snel en bijna volledig geabsorbeerd. Maximale plasmaspiegels worden gewoonlijk na 30 tot 120 minuten bereikt.

Distributie

De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 30%. Het accumuleert in leukocyten.

Eliminatie

Colchicine wordt deels in de lever gemetaboliseerd en daarna voor een deel via de gal uitgescheiden. Colchicine wordt grotendeels (80%) in onveranderde vorm en als metabolieten via de feces uitgescheiden, 10-20% wordt in de urine uitgescheiden. De plasmahalfwaardetijd is 30-60 minuten en in leukocyten ongeveer 60 uur.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische gegevens over kinderen beschikbaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Colchicine veroorzaakt DNA-schade *in vitro* en chromosoomafwijkingen zijn *in vivo* waargenomen. Er zijn geen toxiciteitsgegevens bekend uit eigen preklinisch onderzoek.

Dierproeven lieten zien dat colchicine-geïnduceerde verstoring van de vorming van microtubuli een effect op de meiose en mitose heeft. Na blootstelling aan colchicine zijn een verminderd aantal spermacellen en spermacellen met afwijkende morfologie aangetoond bij mannelijke dieren. De doses die in deze studies werden gebruikt, waren aanzienlijk hoger dan de dosering die voor gebruik bij patiënten wordt voorgeschreven. Hoge doses colchicine kunnen teratogeniteit en embryotoxiciteit veroorzaken bij muizen, ratten en konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Gepregelatineerd zetmeel
Natriumzetmeelglycolaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Stearinezuur

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van PVC/PVDC met aluminium afsluitfolie. Elke verpakking bevat 10, 15, 30, 45, 60, en 90 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd volgens de lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH
Ernst-Melchior-Gasse 20
1020 Wenen, Oostenrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE592222

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 24.09.2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

20 Juni 2023

Datum van goedkeuring: 02/2024