

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Colchicine Opocalcium 1 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Colchicine kristallijn 1 mg

Hulpstoffen met bekend effect: Lactose (49,996 mg), sucrose (20,00 mg)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Roze, cilindrische, licht biconvexe deelbare tablet met de opdruk "018" op één van de zijden en op elk van de zijden een breukstreep.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Jicht:
 - acute jichtaanval,
 - adjuvans bij het begin van de behandeling met urinezuurverlagende middelen (uricosurica, urinezuursyntheseremmers) voor de preventie van acute jichtaanvallen tijdens de mobilisatie van urinezuur.
- De behandeling met colchicine kan ook in geval van andere zeldzamere indicaties worden toegepast: familiale Middellandse Zeekoorts (FMF), sclerodermie.
- *Pediatrische patiënten: Colchicine is bij familiale Middellandse Zeekoorts geïndiceerd voor de profylaxe van aanvallen en de preventie van amyloïdose.*

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Opmerking: een langdurige behandeling is slechts zelden nodig en over het algemeen moet colchicine gedurende een zo kort mogelijke periode worden toegediend.

De dosering van Colchicine hangt af van de leeftijd van de patiënt, de nierfunctie, de leverfunctie en het gebruik van andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen, in het bijzonder sterke remmers van CYP3A4 en/of P-glycoproteïne (P-gp).

De behandeling met colchicine moet worden verminderd of stopgezet als er tekenen van intolerantie optreden.

Acute aanval van jicht :

Colchicine moet zo snel mogelijk worden gestart, 1 mg binnen de eerste 12 uur, gevolgd door 0,5 mg een uur later, en op de volgende dagen worden voortgezet met 0,5 mg 2-3 maal daags, afhankelijk van de evolutie van de pathologie en het mogelijke optreden van symptomen van intolerantie.

Als diarree optreedt, moet de behandeling met colchicine worden verminderd of stopgezet.

Profylaxe van acute aanvallen van jicht bij chronische jichtpatiënten, met name bij het starten van een uraatverlagende behandeling, 0,5 mg tot 1 mg per dag, afhankelijk van de evolutie van de pathologie en het mogelijke optreden van tekenen van intolerantie.

Als diarree optreedt, moet de behandeling met colchicine worden verminderd of stopgezet.

Oudere patiënten

Colchicine moet met uiterste voorzichtigheid worden gebruikt bij oudere patiënten.

Dosisverlaging moet worden overwogen vanwege een verminderde lever- en nierfunctie.

Het is belangrijk om het mogelijke optreden van tekenen van intolerantie (met name diarree) te controleren en de dosering te verlagen.

Patiënten met een lichte tot matige nier- en/of leverfunctiestoornis:

Dosisverlaging moet worden overwogen vanwege een verminderde lever- en/of nierfunctie.

Het wordt aanbevolen om te beginnen met een dosis van 0,5 mg colchicine.

Bij matige nierinsufficiëntie moet nauwlettend worden gecontroleerd op bijwerkingen en moet de dosering van colchicine (d.w.z. 0,5 mg om de andere dag) worden verlaagd.

Andere indicaties:

Familiale Middellandse Zeekoorts (FMF): meestal voortdurend 1 tablet per dag 's avonds.

Sclerodermie: 1 tablet per dag op lange termijn.

Nierinsufficiëntie:

In het geval van lichte tot matig ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring: 30-59 ml/min/1,73 m²) wordt strikte monitoring aanbevolen en een verlaging van de dosis of een vergroting van het tijdsinterval tussen twee innamen.

Pediatrische patiënten:

Familiale Middellandse Zeekoorts

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

Er moet oraal een aanvangsdosis 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.

De dosis kan als enkelvoudige dosis worden toegediend; doses hoger dan 1 mg/dag kunnen verdeeld over twee giften per dag worden toegediend.

Bij patiënten die op de standaarddosering geen klinische respons vertonen, moet de dosering van colchicine stapsgewijs worden verhoogd (bijv. 0,25 mg/stap) tot maximaal 2 mg/dag om de ziekte onder controle te brengen. Bij elke verhoging van de dagdosis moet nauwlettend op bijwerkingen worden gecontroleerd.

Bij kinderen met amyloïde nefropathie zijn mogelijk hogere dagdoses tot 2 mg/dag nodig.

In geval van nier- of leverfunctiestoornis is zorgvuldige controle noodzakelijk. Bij deze patiënten moet de aanvangsdosis met 50% (bijv. ≤ 1 mg/dag) worden verlaagd.

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
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min/1,73 m²)
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Combinatie met een macrolide (behalve spiramycine)
- Gelijktijdig gebruik van colchicine en een krachtige CYP3A4-remmer of glycoproteïne P-remmer bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.5).

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.

Profylactische behandeling op lange termijn moet een uitzondering blijven (aan een dagelijkse dosis van 0,5 tot 1 mg) en vereist het systematisch opsporen van bijwerkingen.

Wanneer buikpijn, diarree, misselijkheid of braken optreedt (die de eerste tekenen van overdosering kunnen zijn), moet de dosis verlaagd of de behandeling gestaakt worden.

Alvorens een behandeling op lange termijn in te stellen, wordt aanbevolen de volgende acties te ondernemen:

- de creatinineklaring evalueren.
- nagaan of een gelijktijdige behandeling werd voorgeschreven die de nier/leverfunctie kan aantasten, maar ook medullaire/spiertoxiciteit kan induceren.
- het bloedbeeld bepalen en een bloedplaatjestelling uitvoeren.
- alert zijn op het optreden van diarree, misselijkheid en braken, die de eerste tekenen van overdosering kunnen zijn.

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van colchicine aan oudere of verzwakte patiënten.

Strikte monitoring is vereist bij nierinsufficiëntie of hepatobiliaire insufficiëntie.

In het geval van lichte tot matig ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring: 30-59 ml/min/1,73 m²) is het aanbevolen om de dosis aan te passen (zie rubriek 4.2).

Colchicine is een substraat van CYP3A4 en van P-glycoproteïne.

Gelijktijdig gebruik van colchicine met CYP3A4-remmers of P-glycoproteïneremmers kan intoxicatie door colchicine veroorzaken: meerdere gevallen van intoxicatie door colchicine (soms met fatale afloop) werden gemeld ingevolge de gelijktijdige inname van colchicine in een therapeutische dosering en CYP3A4-remmers of P-glycoproteïneremmers, vooral macroliden (o.a. clarithromycine en erythromycine) en antimycotica (o.a. itraconazol en ketoconazol), maar ook ciclosporine, calciumantagonisten (diltiazem en verapamil), evenals pompelmoessap.

Het risico van interacties die ernstige bijwerkingen veroorzaken is het grootst bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. De symptomen zijn dezelfde als bij intoxicatie met colchicine (ernstige diarree, myopathie gaande tot rhabdomyolyse, neuropathie, beenmergdepressie, nier- of leveraandoening).

Bij patiënten met een normale nier- en leverfunctie is het aanbevolen te overwegen de dosis colchicine te verlagen of de behandeling te onderbreken indien een behandeling met een

krachtige CYP3A4-remmer of P-glycoproteïneremmer onontbeerlijk blijkt te zijn (zie rubriek 4.5).

Tevens is voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan een hartziekte, gastro-intestinale aandoeningen of met bloeddyscrasie.

Het gebruik van middelen tegen diarree wordt niet aanbevolen omdat dit bepaalde tekenen van acute intoxicatie kan maskeren.

Colchicine Opocalcium bevat sucrose: patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Colchicine Opocalcium bevat lactose: patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Raadpleeg ook rubriek 4.5 voor mogelijke interacties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Combinaties die gecontra-indiceerd zijn:

- Macroliden (behalve spiramycine), telithromycine: omdat ze de bijwerkingen van colchicine versterken met mogelijk fatale gevolgen. Er is gemeld dat gelijktijdige toediening van macroliden met een P-glycoproteïnesubstraat (P-gp) zoals colchicine, leidt tot verhoogde serumspiegels van colchicine.
- Bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie is het aan te raden gelijktijdig gebruik van colchicine en een krachtige CYP3A4-remmer of P-glycoproteïneremmer te vermijden.

- Combinaties die worden afgeraden:

- Ciclosporine: omdat het de neuromusculaire bijwerkingen van colchicine versterkt. Klinische en biologische monitoring van patiënten die deze combinatie krijgen (meting creatininespiegel (CK)). Het is aan te raden slechts enkele dagen met colchicine te behandelen.
- Krachtige CYP3A4-remmer of P-glycoproteïneremmer: bij patiënten met een normale nier- en leverfunctie is het aanbevolen te overwegen de dosis colchicine te verlagen of de behandeling te onderbreken indien een behandeling met een krachtige CYP3A4-remmer of P-glycoproteïneremmer onontbeerlijk blijkt te zijn. Het wordt aangeraden om gelijktijdig gebruik van colchicine en pompelmoessap te vermijden.

- Combinaties die met voorzorg moeten worden gebruikt:

- Statines, fenofibraat, digoxine: bij patiënten die colchicine nemen en die gelijktijdig worden behandeld met een statine of fenofibraat of met digoxine werden ook gevallen van myopathie en rbdomyolyse gemeld.
- Vitamine K-antagonisten: versterking van het effect van de vitamine K-antagonist en van het bloedingsrisico. Frequentere controle van de INR. Eventuele aanpassing van

de dosering van de vitamine K-antagonist tijdens de behandeling met colchicine en 8 dagen na de stopzetting ervan.

- Colchicine verstoort de absorptie van cyanocobalamine (vitamine B 12).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Enkele uitzonderlijke gevallen van oligospermie of azoöspermie die omkeerbaar waren bij stopzetting van de behandeling, werden gemeld met colchicine.

Meerdere in de literatuur gemelde gevallen en epidemiologische gegevens toonden een verbeterde vruchtbaarheid aan bij vrouwen die leden aan familiale Middellandse Zeekoorts en die werden behandeld met colchicine.

Zwangerschap

Uit een matige hoeveelheid gegevens bij zwangere vrouwen (tussen 300 en 1000 zwangerschappen) werd geen bewijs gevonden van het optreden van misvormingen of toxiciteit voor de foetus of de pasgeborene die zou worden veroorzaakt door colchicine.

In onderzoeken bij dieren werd geen reproductietoxiciteit vastgesteld (zie rubriek 5.3).

Om veiligheidsredenen is het echter aanbevolen om het gebruik van colchicine te vermijden tijdens het eerste zwangerschapstrimester, tenzij de verhouding voordelen/risico's van het geneesmiddel gunstig is voor moeder en foetus.

In geval van zwangerschap kan de behandeling worden voortgezet tot op het einde van de zwangerschap indien de pathologie dit rechtvaardigt.

Borstvoeding

Colchicine wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar bij een therapeutische dosis wordt geen enkel effect bij de pasgeborenen/zuigelingen verwacht.

Tijdens de borstvoeding mag colchicine worden gebruikt voor de behandeling van familiale Middellandse Zeekoorts of sclerodermie. (Voor de behandeling van jicht bestaan er alternatieven, zoals de NSAID's)

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen worden hieronder vermeld, volgens orgaanklasse en volgens frequentie.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer

zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De zeer vaak en vaak voorkomende bijwerkingen werden meestal beschreven in klinische onderzoeken. De zelden en zeer zelden voorkomende bijwerkingen komen meestal uit spontane meldingen na het in de handel brengen.

- Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: buikpijn; diarree, misselijkheid, minder vaak braken, zijn

de eerste tekenen van een overdosis. Dit vereist een verlaging van de dosis of de stopzetting van de behandeling.

- Zenuwstelselaandoeningen:

Mogelijk optreden van perifere neuritis na langdurige toediening.

- Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Soms: leukopenie, neutropenie, trombopenie.

Zeer zeldzame gevallen van pancytopenie door medullaire toxiciteit werden gemeld bij patiënten met risico van overdosering van colchicine en/of bij patiënten die een behandeling ondergaan die medullaire toxiciteit kan doen ontstaan.

Uitzonderlijk: langdurig gebruik kan een lymfolytisch effect veroorzaken met relatieve polynucleose en vervolgens agranulocytose.

- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Zeer zelden: rbdomyolyse

- Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Azoöpermie: uitzonderlijk en omkeerbaar na stopzetting van de behandeling.

- Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: Urticaria en morbilliforme erupties.

- Lever- en galaandoeningen:

Niet bekend: Hepatotoxiciteit.

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 via het nationale meldsysteem:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Colchicine heeft een smal therapeutisch venster en is bij overdosering uiterst toxisch. Patiënten bij wie met name sprake is van risico op toxiciteit zijn degenen met een nier- of leverfunctiestoornis, gastro-intestinale ziekte of hartziekte, en zeer jonge of zeer oude patiënten. Na een overdosis colchicine moeten alle patiënten, ook bij afwezigheid van vroege verschijnselen, worden doorverwezen voor onmiddellijke medische beoordeling.

De toxische dosis bedraagt ongeveer 10 mg.

Een steeds dodelijke dosis vanaf 40 mg.

Zeldzame, maar zeer ernstige (30 % mortaliteit), vooral opzettelijke, intoxicatie.

Klinisch:

Verschijnselen van acute overdosering kunnen vertraagd optreden (gemiddeld 3 uur): misselijkheid, braken, buikpijn, hemorragische gastro-enteritis, volumedepletie, elektrolytenafwijkingen, leukocytose, in ernstige gevallen hypotensie. De tweede fase met levensbedreigende complicaties ontwikkelt zich 24 tot 72 uur na toediening van het geneesmiddel: multiorgaanfunctie, acuut nierfalen, verwardheid, coma, toenemende perifere motorische en sensorische neuropathie, myocarddepressie, pancytopenie, ritmestoornissen, ademhalingsinsufficiëntie, verbruikscoagulopathie. 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.

Behandeling:

Er is geen antidotum beschikbaar.

Eliminatie van toxinen door maagspoeling binnen één uur na acute vergiftiging.

Overweeg orale toediening van actieve kool binnen 1 uur na presentatie bij volwassenen die meer dan 0,1 mg/kg lichaamsgewicht hebben ingenomen en binnen 1 uur na presentatie bij kinderen ongeacht de ingenomen dosis.

Hemodialyse heeft geen effect (groot schijnbaar verdelingsvolume).

Nauwgezette klinische en biologische controle in een ziekenhuis.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen tegen jicht, ATC-code: L01CC

Colchicine is een alkaloïde-extract van *Colchicum autumnale* en bezit de volgende eigenschappen:

- Niet-specifiek anti-inflammatoir middel en geneesmiddel tegen jicht: door vermindering van de aanvoer van leukocyten en inhibitie van de fagocytose neemt de ontstekingsreactie af.

De fagocytose van de uraat-microkristallen wordt geremd, zodat de productie van melkzuur afneemt en een normale lokale pH behouden blijft; de aciditeit bevordert immers de neerslag van de uraatkristallen, die het "primum movens" is van de jichtaanval.

- Colchicine is geen analgeticum en heeft geen enkele invloed op de urinezuurexcretie noch op de urikemie.
- Mitoseremmende werking : stopzetting of remming van de celdeling in het stadium van de metafase en de anafase.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt colchicine zeer snel in het maagarmkanaal, ter hoogte van jejunum en ileum, geabsorbeerd. Tijdens de eerste passage door de lever wordt het grotendeels gemetaboliseerd tot gedeacetyleerde derivaten. Als gevolg van het intensieve metabolisme op dat niveau is de uitscheiding van colchicine via de gal erg belangrijk. Het hoge uitscheidingsniveau via de gal samen met de versnelling van de turnover ter hoogte van het intestinale epithelium, waar een deel van de toegediende dosis gefixeerd blijft, verklaren zowel de klassieke gastro-intestinale bijwerkingen (diarree en abdominale pijn) die gepaard gaan met de orale inname van colchicine, evenals het vroegtijdig optreden ervan.

Diffusie en plasmahalfwaardetijd

Colchicine verspreidt zich snel in het lichaam. Na orale toediening wordt het piekeffect in het plasma in minder dan twee uur bereikt (tussen 1/2 en 2 uur).

Na intraveneuze toediening heeft colchicine een korte plasmahalfwaardetijd, die niet meer dan twintig minuten bedraagt.

Colchicine dringt zo massaal door in de circulerende leukocyten, waar het concentraties kan bereiken die tienmaal hoger zijn dan deze die in het plasma worden gemeten. De concentratie blijft gedurende 24 uur op dit hoge niveau. Daarna neemt de concentratie langzaam af. Meer dan een week na een eenmalige intraveneuze injectie kunnen nog niet te verwaarlozen hoeveelheden colchicine in de leukocyten worden aangetroffen.

Distributie

Het distributievolume van colchicine is groter dan alleen het extracellulaire compartiment. De weefselfixatie is zeer hoog in lever, milt, nieren en maagdarmkanaal; ze is echter gering in de hersenen, het hart en de spieren.

Colchicine passeert de foetoplacentale barrière en werd teruggevonden in de moedermelk.

Biotransformatie

Colchicine wordt door de lever gedeeltelijk gedeacetyleerd. Alle hierbij gevormde metabolieten zijn nog niet geïdentificeerd. In fysiologische omstandigheden wordt 10 tot 20 % van de toegediende dosis onveranderd geëlimineerd.

Colchicine en zijn metabolieten worden voornamelijk via de gal en bijgevolg in de faeces uitgescheiden. De urine vertegenwoordigt slechts een bijkomstige eliminatieweg voor 20 tot 30% van de toegediende dosis, voornamelijk in niet-gemetaboliseerde vorm.

In geval van leverinsufficiëntie stelt men een verhoging vast van de initiële plasmawaarden, en vervolgens een kortere halfwaardetijd met een snellere passage van de molecule uit het plasma naar het weefselcompartiment; al die veranderingen wijzen op een vermindering van de captatie in de lever waardoor de kans op intolerantie toeneemt.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische gegevens over kinderen beschikbaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageen vermogen: Gegevens uit de literatuur wijzen erop dat colchicine aneuploidie veroorzaakt zonder structurele veranderingen aan het DNA. Colchicine wordt niet beschouwd als mutageen of clastogeen.

Reproductieonderzoeken: Niet-klinische onderzoeken (bij knaagdieren en niet-knaagdieren) wijzen erop dat colchicine schadelijke effecten heeft op: de mannelijke (ontwikkeling van de spermatozoiden) en vrouwelijke vruchtbaarheid, de innesteling, de vroege embryonale ontwikkeling, de organogenese en de embryofetale ontwikkeling in een gevorderd stadium. De meeste van deze effecten werden vastgesteld na parenterale toediening van colchicine.

Carcinogeen vermogen: Er werd geen enkel carcinogeniteitsonderzoek met colchicine uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Erythrosine - Lactosemonohydraat - Magnesiumstearaat - Povidon - Sucrose.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Stabiliteit: zie vervaldatum vermeld op de verpakking (Exp.: maand-jaar = uiterste gebruiksdatum). De vervaldatum is de 1ste dag van de vermelde maand.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C en beschermd tegen licht

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met 20 tabletten

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

MAYOLY BENELUX
Rue du cours d'Eau, 10
B-1428 Lillois

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE 260057

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

01.07.1961

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Herziening: 06/2022
Goedkeuringsdatum: 11/2022