

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Colchicine Mylan 0,5 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Colchicine Mylan 0,5 mg, tabletten bevatten per tablet 0,5 mg colchicine.

Hulpstof met bekend effect

Elke Colchicine Mylan 0,5 mg tablet bevat als hulpstof 83 mg lactosemonohydraat, overeenkomend met 78,6 mg watervrije lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Colchicine 0,5 tabletten zijn crème-witte ronde, vlakke tabletten met facet, met een diameter van ongeveer 6 mm, een dikte van ongeveer 3 mm en met aan een zijde de inscriptie "0,5".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van acute jicht waarbij prostaglandinesynthetaseremmers zijn gecontraïndiceerd of door de patiënt niet worden verdragen;
- Profylaxe van een jichtaanval, bij het begin van urinezuurverlagende therapie, wanneer prostaglandinesynthetaseremmers gecontraïndiceerd zijn of door de patiënt niet worden verdragen.
- Paediatrische patiënten: profylaxe van Familiaire Mediterrane Koorts aanvallen en het voorkomen van amyloïdose.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Bij acute jichtaanval

Volwassenen: 2 tot 3 maal daags 0,5 mg colchicine, eventueel voorafgegaan door een aanvangsdosis van 1 mg. De behandeling dient gestopt te worden bij het optreden van maagdarmklachten en geen effect na 2 tot 3 dagen.

Bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie is de dosering 0,5 mg per dag. Voor ernstige lever- of nierfunctiestoornissen zie rubriek 4.3 "Contra-indicaties".

Profylactisch

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

Bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie is de dosering 0,5 mg per dag. Voor ernstige lever- of nierfunctiestoornissen zie rubriek 4.3 "Contra-indicaties".

Paediatrische patiënten

Familiaire mediterrane koorts

Voor toepassing bij kinderen mag colchicine alleen worden voorgeschreven onder supervisie 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.

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

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;
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tenzij doeltreffende anticonceptie-maatregelen worden genomen;
- Patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen;
- Patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.

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 toxische verschijnselen 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 dient de behandeling met colchicine onmiddellijk te worden gestaakt en dient een volledig hematologisch onderzoek te worden uitgevoerd.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met afwijkingen in het bloedbeeld.

Colchicine kan ernstige beenmergdepressie veroorzaken (agranulocytose, aplastische anemie, trombocytopenie). De verandering in het bloedbeeld kan geleidelijk, doch ook zeer plotseling ontstaan. Vooral de aplastische anemie heeft een hoge sterftekans. Periodieke controle van het bloedbeeld is noodzakelijk. Bij het ontstaan van huidafwijkingen moet het bloedbeeld onmiddellijk worden gecontroleerd.

Voorzichtigheid is geboden bij lever- en nierfunctiestoornissen, cardiovasculaire aandoeningen en maagdarmstoornissen.

Voorzichtigheid is geboden bij oudere en verzwakte patiënten.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Marcoliden, krachtige CYP3A4 remmers, ciclosporine, verapamil en statines kunnen klinische belangrijke interacties met colchicine veroorzaken die tot colchicine-geïnduceerde toxiciteit leiden (zie rubriek 4.5).

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

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

Reversibele malabsorptie van cyanocobalamine (vitamine B12) kan worden geïnduceerd door een veranderd functioneren van de intestinale mucosa.

Macrolide antibiotica

Colchicine is een substraat voor zowel CYP3A4 als het transporteiwit P-glycoproteïne (Pgp). Macrolides, vooral claritromycine en erytromycine, zijn bekende CYP3A4 en Pgp remmers. Toxiciteit met colchicine, inclusief dodelijke gevallen, is tijdens gelijktijdig gebruik van claritromycine of erytromycine en colchicine, vooral bij patiënten met nierbeschadiging, gerapporteerd. Een retrospectieve studie met intern verpleegde patiënten die een combinatie van colchicine en claritromycine gebruikten, liet zien dat een langere overlappende behandeling zowel de relatieve risico van dood 2,16 maal, als aanwezigheid van nierbeschadiging 9,1 maal als het risico op ontwikkelen van pancytopenie 23,4 maal verhoogt. Daarom dient gelijktijdig gebruik van macroliden met colchicine, indien mogelijk, te worden vermeden. Indien alternatieve behandeling niet mogelijk is, dient de dosis van colchicine te worden gereduceerd en hematologische controle te worden aanbevolen.

Er is gemeld dat gelijktijdige toediening van macrolide-antibiotica, waaronder azitromycine, met P-glycoproteïnesubstraten zoals colchicine, leidt tot verhoogde serumspiegels van het P-glycoproteïnesubstraat. Daarom dient bij gelijktijdige toediening van azitromycine en P-glycoproteïnesubstraten zoals colchicine, rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van verhoogde serumconcentraties van colchicine. Tijdens de behandeling met azitromycine en na stopzetting ervan zijn klinische opvolging, en mogelijk opvolging van de serumcolchicinespiegels, nodig.

Andere krachtige CYP3A4 remmers

Tijdens gelijktijdig gebruik van colchicine met andere krachtige CYP3A4 remmers, zoals ketoconazol, itraconazol, ritonavir kan tot toxiciteit met colchicine leiden en dient dus te worden vermeden (zie

rubriek 4.4).

Verapamil

Verapamil is een CYP3A4- en Pgp-remmer en op basis van een case rapport leidde gelijktijdig gebruik van colchicine en verapamil tot aanzienlijk, verhoogde colchicineniveaus in het plasma en in de cerebrospinale vloeistof, hetgeen colchicine-geïnduceerde neuropathie veroorzaakte (zie rubriek 4.4).

Statines

Er zijn case rapporten die myopathie en rhabdomyolyse beschrijven bij patiënten die colchicine met simvastatine, fluvastatine of pravastatine hebben gekregen. Het is mogelijk dat interactie van colchicine met elke statine kan optreden, hoewel het mechanisme van deze interactie onbekend is (zie rubriek 4.4).

Ciclosporine

Colchicine dient voorzichtig samen met ciclosporine te worden gebruikt gezien de mogelijke vermindering van de klaring van colchicine en een verhoogd risico op nefrotoxiciteit en myotoxiciteit (zie rubriek 4.4).

Grapefruitsap

Verschillende rapporten hebben een mogelijke interactie tussen colchicine en grapefruitsap beschreven.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Uit dierproeven is gebleken dat colchicine teratogeen is.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen het product niet gebruiken, tenzij doeltreffende anticonceptie-maatregelen worden genomen.

Colchicine wordt in hoge mate uitgescheiden in de moedermelk. Derhalve dient bij borstvoeding geen colchicine gebruikt te worden.

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

Over de invloed van colchicine op de rijvaardigheid en de bekwaamheid 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 frequentie is onbekend, tenzij deze is vermeld volgens onderstaande classificatie:

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 ($< 1/10.000$)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Beenmergdepressie met agranulocytose en aplastische anemie

Zenuwstelselaandoeningen

Perifere neuritis, neuropathie

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: buikpijn, misselijkheid, braken en diarree

Lever- en galaandoeningen

Hepatotoxiciteit

Huid- en onderhuidaandoeningen

Alopecia, huiduitslag

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Myopathie en rhabdomyolyse

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

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 via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Colchicine heeft een geringe therapeutische breedte 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.

Klinisch:

Verschijnselen van acute overdosering kunnen vertraagd optreden (gemiddeld 3 uur): misselijkheid, braken, buikpijn, hemorragische gastro-enteritis, volumedepletie, elektrolytenafwijkingen, leukocytose en in ernstige gevallen hypotensie. De tweede fase met levensbedreigende complicaties ontwikkelt zich 24 tot 72 uur na toediening van het geneesmiddel: multiorgaanfunctiestoornis, acuut nierfalen, verwardheid, coma, toenemende perifere motorische en sensorische neuropathie, myocardiale depressie, pancytopenie, ritmestoornissen, ademhalingsinsufficiëntie, verbruikskoagulopathie. 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 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 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: middelen bij jicht, zonder effect op het urinezuurmetabolisme.
ATC-code: M04AC01

Werkingsmechanisme

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 gegevens

Absorptie

Colchicine wordt na orale toediening snel en vrijwel volledig geabsorbeerd. Maximale plasma-spiegels worden gewoonlijk na 30- 120 minuten bereikt.

Distributie

De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 30%.

Eliminatie

Colchicine wordt deels in de lever omgezet en dan voor een deel via de gal uitgescheiden. Het cumuleert in leukocyten. Colchicine wordt grotendeels (80%) in onveranderde vorm en als metaboliet met de feces uitgescheiden, 10-20% wordt met de urine uitgescheiden.

De terminale halfwaardetijd bedraagt 3 tot 10 uur.

Paediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische gegevens over kinderen beschikbaar .

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Colchicine veroorzaakt DNA-schade *in vitro* en chromosoom aberraties zijn gezien *in vivo*. Er zijn géén toxiciteitsgegevens bekend uit eigen preklinisch onderzoek.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Het product bevat de volgende hulpstoffen:

Microkristallijne cellulose E460, lactose, natriumzetmeelglycolaat, magnesiumstearaat E470b.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Colchicine Mylan 0,5 mg, tabletten worden verpakt in:

- blisterverpakking: per 10 tabletten in een doordrukstrip (Aluminium/PVC). 3 doordrukstrips worden verpakt in een kartonnen doosje.
- containerverpakking: per 30 of 250 tabletten in een polypropyleen container met deksel in een kartonnen doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik

Niet van toepassing.

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

Mylan B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

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

RVG 103726: Colchicine Mylan 0,5 mg, tabletten

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

Datum van inschrijving: 14 januari 2009
Datum van laatste verlenging: 14 januari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 25 juni 2021.