

Belangrijke waarschuwing!

Vanwege de smalle therapeutische breedte van colchicine, mag de aanbevolen maximale dosering niet overschreden worden. Overdosering, wat onder andere door het negeren van een wisselwerking met andere geneesmiddelen veroorzaakt kan worden, kan leiden tot een dodelijke, zeer pijnlijke en onomkeerbare vergiftiging met een dodelijke afloop. Zie rubrieken 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9 van deze SmPC. Het geneesmiddel moet voor en na gebruik buiten het bereik van anderen worden bewaard.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Colchicine DMB 0,5 mg, tabletten
Colchicine DMB 1 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Colchicine DMB 0,5 mg tablet bevat 0,5 mg colchicine.
Elke Colchicine DMB 1 mg tablet bevat 1 mg colchicine.

Hulpstof met bekend effect

Elke Colchicine DMB 0,5 mg tablet bevat als hulpstof 83 mg lactosemonohydraat, overeenkomend met 78,6 mg watervrije lactose.
Elke Colchicine DMB 1 mg tablet bevat als hulpstof 166 mg lactosemonohydraat, overeenkomend met 157,2 mg watervrije lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Colchicine DMB 0,5 mg 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".

Colchicine DMB 1 mg tabletten zijn crème-witte, ovale tabletten met een lengte van ongeveer 12 mm, een dikte van ongeveer 3 mm en met aan een zijde de inscriptie "C1C".

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Therapeutische indicaties***Volwassenen*

- Colchicine is geïndiceerd voor de behandeling van acute jicht
- Colchicine is geïndiceerd voor de profylaxe van een jichtaanval bij het begin van urinezuurverlagende therapie

Volwassenen en pediatrische patiënten

- Colchicine is bij familiale Mediterrane Koorts (FMF) geïndiceerd voor de profylaxe van aanvallen en de preventie van amyloïdose.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Jicht

Acute jichtaanval

2 tot 3 maal daags 0,5 mg, eventueel voorafgegaan door een aanvangsdosis van 1 mg. De behandeling dient gestopt te worden wanneer de aanval is gestopt, of eerder in geval van optreden van maagdarmlachten en geen verbetering na 2 tot 3 dagen.

Er mag niet meer dan 6 mg tijdens een behandelingskuur worden gebruikt. Na het voltooien van een kuur moet er ten minste 3 dagen (72 uur) gewacht worden, voordat een nieuwe kuur wordt gestart. Bij het optreden van diarree of braken, moet de behandeling met Colchicine DMB onmiddellijk gestopt worden, omdat dit de eerste tekenen van vergiftiging kunnen zijn.

Profylaxe van jichtaanval

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

Pediatrische patiënten

Colchicine DMB mag niet door kinderen en jongeren worden gebruikt.

Specifieke groepen

Het is aangetoond dat gelijktijdig gebruik van colchicine en bepaalde andere geneesmiddelen, met name remmers van cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) of P-glycoproteïneremmers, de kans op colchicinevergiftiging vergroot. Wanneer een patiënt gelijktijdig met een matige of sterke CYP3A4-remmer of een P-glycoproteïneremmer wordt behandeld, moet de maximale aanbevolen dosering orale colchicine worden verlaagd en moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen van colchicine.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met milde of matige nierinsufficiëntie is de dosering 0,5 mg per dag. Deze patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen van colchicine. Voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, zie rubriek 4.3.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie is de dosering 0,5 mg per dag. Deze patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen van colchicine. Voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, zie rubriek 4.3.

Familiaire Mediterrane Koorts

De dosering kan als enkelvoudige dosis worden toegediend; doseringen hoger dan 1 mg per 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 tot maximaal 3 mg per dag om de ziekte onder controle te brengen. Bij elke verhoging van de dagdosering moet nauwlettend op bijwerkingen worden gecontroleerd.

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

Volwassenen

1 tot en met 3 mg per dag.

Pediatrische patiënten

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

Er moet een orale aanvangsdosering worden toegediend die is gebaseerd op leeftijd:

- 0,5 mg per dag bij kinderen jonger dan 5 jaar
- 1 mg per dag bij kinderen van 5 tot en met 10 jaar
- 1,5 mg per dag bij kinderen ouder dan 10 jaar

Bij kinderen met amyloïde nefropathie zijn mogelijk hogere dagdoseringen tot 2 mg per dag nodig.

De 0,5 en 1 mg tabletten zijn niet geschikt wanneer doses van 0,25 mg nodig zijn, bijv. om de ziekte onder controle te brengen bij patiënten die op de standaarddosering geen klinische respons vertonen.

Specifieke groepen

Het is aangetoond dat gelijktijdig gebruik van colchicine en bepaalde andere geneesmiddelen, met name remmers van cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) of P-glycoproteïneremmers, de kans op colchicinevergiftiging vergroot. Wanneer een patiënt gelijktijdig met een matige of sterke CYP3A4-remmer of een P-glycoproteïneremmer wordt behandeld, moet de maximale aanbevolen dosering orale colchicine worden verlaagd.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met milde of matige nierinsufficiëntie moet de aanvangsdosering met 50% (bijv. ≤ 1 mg per dag) worden verlaagd. Deze patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen van colchicine. Voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, zie rubriek 4.3.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie moet de aanvangsdosering met 50% (bijv. ≤ 1 mg per dag) worden verlaagd. Deze patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen van colchicine. Voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, zie rubriek 4.3.

Wijze van toediening

Orale toediening.

De tablet moet met een glas water worden ingenomen.

Voor kinderen jonger dan 1 jaar kan een colchicinedrank overwogen worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één 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 smalle 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:

- lever- en nierinsufficiëntie
- cardiovasculaire aandoeningen
- maag-darmaandoeningen
- ouderen en verzwakte patiënten
- patiënten met afwijkingen in het bloedbeeld

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

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

Gelijktijdige toediening met P-glycoproteïneremmers en/of sterke CYP3A4-remmers verhogen de blootstelling aan colchicine. Dit kan leiden tot colchicine-geïnduceerde toxiciteit, waaronder sterfgevallen. Wanneer behandeling met een P-glycoproteïneremmer of een sterke CYP3A4-remmer noodzakelijk is bij een patiënt met een normale nier- en leverfunctie, wordt een verlaging van de colchicinedosering aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 4.5) en moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen van colchicine.

Bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie, moet het gelijktijdig gebruik van colchicine en P-glycoproteïneremmers en/of sterke CYP3A4-remmers worden vermeden, indien mogelijk, omdat de systemische blootstelling aan colchicine moeilijk te voorspellen en beheersen is. In die uitzonderlijke gevallen waarbij voortzetting van behandeling met colchicine tijdens het begin van behandeling met P-glycoproteïneremmers en/of sterke CYP3A4-remmers als een voordeel wordt beschouwd, ondanks het mogelijke risico op overdosering, moet de colchicinedosering significant worden verminderd en moet zorgvuldige klinische monitoring worden uitgevoerd.

Langdurig gebruik van colchicine is mogelijk geassocieerd met vitamine B12-deficiëntie.

Gebruik van colchicine voor de behandeling van acute jicht of voor de profylaxe van een jichtaanval bij het begin van urinezuurverlagende therapie

Patiënten moeten zorgvuldig worden geïnformeerd over de mogelijke risico's van een eventuele zwangerschap en over het nemen van doeltreffende anticonceptie maatregelen. Vrouwelijke patiënten moeten doeltreffende anticonceptie gebruiken tijdens en ten minste 3 maanden nadat de behandeling met colchicine is beëindigd (zie rubriek 4.6). Op basis van aanwijzingen over mogelijke schade aan spermacellen (zie sectie 5.3), mogen mannelijke patiënten geen kind verwekken tijdens en gedurende ten minste 6 maanden na beëindiging van de behandeling met colchicine (zie rubriek 4.6).

Pediatrische patiënten

Er zijn voor pediatrische patiënten geen lange termijnveiligheidsgegevens bekend. Het gebruik van colchicine bij kinderen is voornamelijk geïndiceerd bij de indicatie FMF.

Colchicine DMB bevat lactose

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

Colchicine DMB bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, 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 kunnen aantasten of een negatieve invloed hebben op lever- en / of nierfunctie.

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

Colchicine is een substraat voor zowel CYP3A4 als het transporteiwit P-glycoproteïne. CYP3A4-remmers en P-glycoproteïneremmers kunnen de concentraties van colchicine in het bloed verhogen. Toxiciteit, inclusief dodelijke gevallen, is tijdens gelijktijdig gebruik van remmers zoals macroliden (claritromycine en erytromycine), ciclosporine, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, HIV-proteaseremmers, calciumkanaalantagonisten als verapamil en diltiazem gerapporteerd. Er is gemeld dat gelijktijdige toediening van azitromycine met colchicine leidt tot verhoogde serumspiegels van colchicine. Tijdens de behandeling met azitromycine en na stopzetting ervan zijn klinische opvolging, en mogelijk opvolging van de serumcolchicinespiegels nodig (zie rubriek 4.4).

Grapefruitsap kan de plasmaspiegel van colchicine verhogen. Grapefruitsap dient daarom niet samen met colchicine ingenomen te worden.

Als behandeling met een P-glycoproteïneremmer (bijv. ciclosporine, verapamil of kinidine) of een sterke CYP3A4-remmer (bijv. ritonavir, atazanavir, indinavir, claritromycine, telitromycine, itraconazol of ketaconazol) noodzakelijk is bij patiënten met een normale nier- en leverfunctie, kan aanpassing van de colchicinedosering nodig zijn. Gelijktijdig gebruik van deze remmers met colchicine dient vermeden te worden in patiënten met een nier- of leverbeschadiging (zie rubriek 4.4).

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoedingVruchtbaarheid

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

Gebruik van colchicine voor de behandeling van FMF

Omdat het verloop van FMF zonder behandeling ook kan leiden tot onvruchtbaarheid, moet het gebruik van colchicine worden afgewogen tegen de mogelijke risico's.

Gebruik van colchicine voor de behandeling van acute jicht of voor de profylaxe van een jichtaanval bij het begin van urinezuurverlagende therapie

Mannelijke patiënten mogen geen kind verwekken tijdens en gedurende ten minste 6 maanden na beëindiging van de behandeling met colchicine (zie rubriek 4.4). Als er desondanks toch zwangerschap optreedt tijdens deze periode, moet genetisch advies worden ingewonnen.

Zwangerschap

Dierproeven duiden op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Gebruik van colchicine voor de behandeling van FMF

De kleine hoeveelheid data die beschikbaar is over zwangere vrouwen met FMF duidt niet op malformatieve of foetale/neonatale toxiciteit van colchicine. Omdat het verloop van FMF zonder behandeling ook een negatieve invloed kan hebben op de zwangerschap, moet het gebruik van colchicine tijdens de zwangerschap worden afgezet tegen de mogelijke risico's en, indien klinisch noodzakelijk, worden overwogen.

Gebruik van colchicine voor de behandeling van acute jicht of voor de profylaxe van een jichtaanval bij het begin van urinezuurverlagende therapie

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van colchicine bij zwangere vrouwen met jicht. Uit voorzorg moet het gebruik van colchicine in deze patiëntenpopulatie en door vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen doeltreffende anticonceptie gebruiken worden vermeden en mag alleen overwogen worden als andere behandelingsmogelijkheden, zoals NSAID's en glucocorticoïden niet kunnen worden toegepast. Vrouwelijke patiënten moeten doeltreffende anticonceptie gebruiken tijdens en ten minste 3 maanden nadat de behandeling met colchicine is gestopt (zie rubriek 4.4). Als er desondanks toch zwangerschap optreedt tijdens deze periode, moet genetisch advies worden ingewonnen.

Borstvoeding

Colchicine/metabolieten is/zijn gevonden bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen van behandelde vrouwen. Er is onvoldoende informatie over de effecten van colchicine op pasgeborenen/zuigelingen. Colchicine mag niet worden gebruikt in vrouwen met jicht die borstvoeding geven. Bij moeders met FMF die borstvoeding geven, moet een beslissing worden gemaakt of de borstvoeding moet worden gestopt of dat de behandeling met Colchicine DMB moet worden gestopt of niet moet worden gestart. Hierbij moeten het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de moeder in overweging worden genomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van 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.

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 nier- of leverinsufficiëntie, 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, 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 cardiovasculair 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 één uur na presentatie bij volwassenen die meer dan 0,1 mg/kg lichaamsgewicht hebben ingenomen en binnen één uur na presentatie bij kinderen ongeacht de ingenomen dosis.

Hemodialyse heeft geen effect (schijnbaar groot verdelingsvolume).

Nauwgezette klinische en biologische monitoring in een ziekenhuis.

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

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

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 eigenschappen

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 van colchicine bedraagt ongeveer 30%. Het accumuleert in leucocyten.

Eliminatie

Colchicine wordt deels in de lever omgezet en dan voor een deel via de gal uitgescheiden. Het wordt grotendeels (80%) in onveranderde vorm en als metaboliet met de feces uitgescheiden, 10-20% wordt met de urine uitgescheiden. De plasmahalfwaardetijd bedraagt 30-60 minuten en in leukocyten ongeveer 60 uur.

Pediatische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische gegevens over kinderen beschikbaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Dieronderzoek heeft aangetoond dat de door colchicine geïnduceerde verstoring van de vorming van microtubuli een effect heeft op de meiose en mitose. Na blootstelling aan colchicine is in mannelijke proefdieren een gereduceerd aantal zaadcellen en zaadcellen met een afwijkende morfologie aangetoond. De gebruikte doseringen in deze studies waren aanzienlijk hoger dan de dosering zoals voorgeschreven voor het gebruik in patiënten. Hoge doseringen colchicine kunnen teratogeniteit en embryotoxiciteit veroorzaken in muizen, ratten en konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- Microkristallijne cellulose E460
- Lactosemonohydraat
- Natriumzetmeelglycolaat
- Magnesiumstearaat E572

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

De houdbaarheid na openen van de tablettencontainer is 6 maanden.

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 DMB tabletten zijn verkrijgbaar in:

Blisterverpakking:

10 tabletten in een PVC/Alu blisterverpakking, met 30 of 100 tabletten in een kartonnen doos.

Containerverpakkingen:

250 tabletten in een polypropyleen container met deksel in een kartonnen doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Tiofarma B.V.

Benjamin Franklinstraat 5 – 10

3261 LW Oud-Beijerland

Nederland

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

Colchicine DMB 0,5 mg, tabletten: RVG 126472

Colchicine DMB 1 mg, tabletten: RVG 126473

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Colchicine DMB 0,5 mg, tabletten: 9 juli 2020

Colchicine DMB 1 mg, tabletten: 9 juli 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 14 juni 2021