

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

Gloricard 0,5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Gloricard 0,5 mg tablet bevat 0,5 mg colchicine.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke Gloricard 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

Tablet.

Gloricard 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".

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Therapeutische indicaties**

Gloricard is geïndiceerd voor secundaire preventie van atherotrombotische voorvallen bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte die minimaal 6 maanden stabiel is.

4.2 Dosering en wijze van toediening**Dosering**

0,5 mg per dag

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 colchicine-intoxicatie vergroot. Wanneer een patiënt gelijktijdig met een matige CYP3A4-remmer wordt behandeld, moet de aanbevolen dosering orale colchicine worden aangepast. Bij gelijktijdig gebruik van een sterke CYP3A4 of een P-glycoproteïneremmer moet de dosering worden aangepast en moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen van colchicine, zie rubriek 4.4 en 4.5.

Ouderen

Er is doorgaans geen dosisaanpassing nodig, zie rubriek 4.4 en 5.2.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Patiënten met milde nierinsufficiëntie (creatineklaring 50-80 ml/min) moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen van colchicine. Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatineklaring 30-50 ml/min) moet de dosering worden aangepast in overleg met behandelend arts. Voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatineklaring lager dan 30 ml/min), zie rubriek 4.3.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen van colchicine. Voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, zie rubriek 4.3.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Gloricard bij pediatriese patiënten voor de indicatie van secundaire preventie van atherotrombotische voorvallen bij patiënten met coronaire hartziekte die minimaal 6 maanden stabiel is.

Wijze van toediening

Orale toediening.

De tablet moet met een glas water worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- bloeddyscrasie (zie rubriek 4.4)
- ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2)
- ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2)
- nier- en/of leverinsufficiëntie en gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4- of P-glycoproteïneremmers (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Toxiciteit

Colchicine is potentieel toxisch; daarom is het belangrijk dat de dosis, zoals voorgeschreven door een behandelend arts 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.

Interacties met andere geneesmiddelen

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, wat kan leiden tot colchicine-geïnduceerde toxiciteit. 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 colchicine dosering 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, omdat de systemische

blootstelling aan colchicine moeilijk te voorspellen en te beheersen is (zie rubrieken 4.3 en 4.5). 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 dosering aangepast worden in overleg met behandelend arts en moet zorgvuldige klinische monitoring worden uitgevoerd.

Bloedceldyscrasie

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, zie rubriek 4.3.

Beenmergdepressie

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.

Gastro-intestinale klachten

Gastro-intestinale klachten zoals diarree, misselijkheid, braken, buikpijn en -krampen kunnen optreden bij gebruik van colchicine. Deze symptomen treden meestal 8 tot 12 uur na inname op, vooral bij hogere doseringen.

Musculoskeletale bijwerkingen

Colchicine kan neuromusculaire toxiciteit veroorzaken, met symptomen zoals proximale spierzwakte en pijn, soms gepaard met milde sensorische polyneuropathie. Deze effecten zijn echter reversibel binnen enkele weken tot maanden na het stoppen met colchicine.

Cardiovasculair

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Gloricard bij patiënten met ernstig hartfalen (New York Heart Association (NYHA), klasse 3 of 4, of een linkerventrieklejectiefraction (LVEF) lager dan 35%) en bij patiënten met een matige of ernstige valvulaire hartaandoening.

Risico op vitamine B12-deficiëntie

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

Voorzorgsmaatregelen bij zwangerschap en anticonceptie

Patiënten moeten zorgvuldig worden geïnformeerd over de mogelijke risico's van een eventuele zwangerschap en over het nemen van doeltreffende anticonceptiemaatregelen. Vrouwelijke patiënten moeten doeltreffende anticonceptie gebruiken tijdens en ten minste 2 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 4 maanden na beëindiging van de behandeling met colchicine (zie rubriek 4.6).

Oudere patiënten

Voorzichtigheid is geboden bij zeer oudere patiënten (zie rubriek 5.2). Gegevens over het gebruik van colchicine bij zeer oude patiënten (ouder dan 75 jaar) voor cardiovasculaire preventie zijn beperkt. Een individuele afweging moet worden gemaakt op basis van mogelijk te bereiken gezondheidswinst bij deze patiënten.

Pediatrische patiënten

Er zijn voor pediatrische patiënten geen lange termijn veiligheidsgegevens bekend.

Gloricard bevat lactose

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

Gloricard bevat natrium

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

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.

P-glycoproteïneremmers en CYP3A4-remmers

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 (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 colchicine concentratie in serum nodig.

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 colchicine dosering nodig zijn. Gelijktijdig gebruik van deze remmers met colchicine dient vermeden te worden in patiënten met een nier- of leverbeschadiging (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

P-glycoproteïne-inductoren en CYP3A4-inductoren

CYP3A4-inductoren en/of P-glycoproteïne-inductoren (zoals rifampicine, carbamazepine) kunnen leiden tot verlaagde plasmaspiegels van colchicine. Er zijn echter onvoldoende gegevens beschikbaar over deze interactie om een dosisaanpassing te adviseren.

Cimetidine

Cimetidine kan het metabolisme van colchicine verminderen en zo plasmaspiegels van colchicine verhogen.

Tolbutamide

Tolbutamide kan het metabolisme van colchicine verminderen en zo plasmaspiegels van colchicine verhogen.

Cyanocobalamine (vitamine B12)

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

Grapefruitsap

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

Statines

Het risico op myopathie en rhabdomyolyse is verhoogd bij combinatie van colchicine met statines.

Ciclosporine, fibraten en digoxine

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Colchicine heeft genotoxische eigenschappen (zie rubriek 5.3).

Vruchtbaarheid bij mannen

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.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/contraceptie bij mannen en vrouw

Uit voorzorg moet het gebruik van colchicine door vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen doeltreffende anticonceptie gebruiken worden vermeden en mag alleen overwogen worden als andere behandelingsmogelijkheden niet kunnen worden toegepast. Vrouwelijke patiënten moeten doeltreffende anticonceptie gebruiken tijdens en ten minste 2 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.

Mannelijke patiënten mogen geen kind verwekken tijdens en gedurende ten minste 4 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).

Er zijn geen gegevens over het gebruik van colchicine bij zwangere vrouwen met coronaire hartziekte. Doordat onbehandelde coronaire hartziekte 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. Colchicine passeert de menselijke placenta. De data die beschikbaar zijn over zwangere vrouwen behandeld met colchicine voor andere aandoeningen (voornamelijk familiale mediterrane koorts (FMF)) duiden niet op malformatieve of foetale/neonatale toxiciteit van colchicine.

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. Bij vrouwen die borstvoeding geven, moet een beslissing worden gemaakt of de borstvoeding moet worden gestopt of dat de behandeling met Gloricard 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

Gloricard heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel van colchicine

Een meta-analyse heeft het bijwerkingsprofiel van colchicine geëvalueerd. De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn gastro-intestinale klachten, waaronder diarree. Deze bijwerkingen kunnen wijzen op colchicine-toxiciteit, maar zijn doorgaans mild, kortdurend en reversibel bij verlaging van de colchicine dosering.

Er zijn zeldzame ernstige bijwerkingen gerapporteerd, zoals myotoxiciteit, leverafwijkingen, hematologische afwijkingen, neuropathie en mortaliteit.

Onderzoek heeft aangetoond dat er sprake kan zijn van een gematigde verhoging van leverenzymen en creatinine kinase (CK) levels. Een langdurige blootstelling van 2 tot 4 jaar aan colchicine 0,5 mg eenmaal daags blijkt goed verdragen te worden door patiënten met coronaire arteriële aandoeningen.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen.

Frequentie volgens MedDRA

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)

Systeem/orgaanklasse en frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Niet bekend	beenmergdepressie met agranulocytose en aplastische anemie
Zenuwstelselaandoeningen	
Niet bekend	perifere neuritis, neuropathie
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	buikpijn, misselijkheid, braken en diarree
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	hepatotoxiciteit
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Niet bekend	alopecia, huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en	
bindweefsel- en	
Niet bekend	myopathie en rabdomyolyse
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Niet bekend	amenorroe, dysmenorroe, oligospermie, azoospermie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Niet bekend	faryngolaryngeale pijn
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Niet bekend	vitamine B12-deficiëntie

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 smal therapeutisch venster en is bij overdosering uiterst toxisch. Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie, gastro-intestinale aandoeningen en geriatrische patiënten lopen een verhoogd risico op toxiciteit bij overdosering. 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: multi-orgaan dysfunctie, acuut nierfalen, verwardheid, coma, toenemende perifere motorische en sensorische neuropathie, myocarddepressie, pancytopenie, ritmestoornissen, ademhalingsinsufficiëntie, verbruikskoagulopathie. 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 zonder effect op het urinezuurmetabolisme

ATC-code: M04AC01

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van colchicine bij de secundaire preventie van atherotrombotische voorvallen bij patiënten met coronaire hartziekte is niet geheel bekend. Colchicine oefent een breed ontstekingsremmend effect uit door de polymerisatie van tubuline en de vorming van microtubuli te remmen, wat resulteert in een verminderde chemotaxis van neutrofielen en een lagere activiteit van het NOD-like receptor eiwit 3 (NLRP3) inflammasoom. Door de productie en vrijgave van belangrijke pro-inflammatoire cytokinen zoals IL-1 β en IL-18 te verstoren, remt colchicine ook de selectines van endotheelcellen, wat bijdraagt aan de ontstekingsremmende werking.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De LoDoCo2-studie, een fase 3 dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, evalueerde de effectiviteit van een dagelijkse dosis van 0,5 mg colchicine, vergeleken met een placebo, bij het voorkomen van cardiovasculaire events bij stabiele coronaire hartziekte patiënten. De studie werd uitgevoerd in Australië en Nederland, met 5522 gerandomiseerde patiënten tussen de 35 en 82 jaar oud, die ten minste zes maanden stabiel waren. Belangrijke exclusiecriteria waren ernstig hartfalen (NYHA-klasse 3 of 4), hartklepaandoeningen, of een $GFR \geq 50$ ml/min/1,73m². Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4- en/of P-gp-remmers waren verboden in de Nederlandse cohort. Een open-label inlooperperiode van 30 dagen werd gebruikt om de tolerantie van colchicine te beoordelen. Dit resulteerde in een onderzochte populatie van klinisch stabiele patiënten die colchicine konden verdragen.

Het primaire samengestelde eindpunt - cardiovasculaire dood, spontaan myocardinfarct, ischemische beroerte of ischemie-gedreven revascularisatie - voor de hele onderzoekspopulatie was significant lager in de colchicine groep (6,8%) vergeleken met de placebogroep (9,6%), met een hazard ratio (HR) van 0,69 (95% CI 0,57- 0,83; $p < 0,001$). In de Australische subgroep was de HR 0.51 (95% CI 0.39 - 0.67) en in de Nederlandse subgroep 0.92 (95% CI 0,71-1,20). Het secundaire, samengestelde eindpunt cardiovasculaire dood, spontaan myocardinfarct of ischemische beroerte trad op bij 4,2% van de patiënten in de colchicine groep versus 5,7% in de placebo groep (HR 0,72; 95% CI 0,57- 0,92; $p = 0,007$). Colchicine verminderde ook significant de incidentie van spontane myocardinfarcten en ischemie-gedreven revascularisaties. Er was geen verschil in sterfte tussen de groepen, maar de colchicine groep had een niet-significant hogere incidentie van niet-cardiovasculaire sterfte (HR 1,51; 95% CI 0,99-2,31).

De COLCOT-studie was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie die het effect van 0,5 mg colchicine onderzocht bij patiënten binnen 30 dagen na een myocardinfarct. In totaal werden 4.745 patiënten geïncludeerd, waarvan 2.366 in de colchicine groep en 2.379 in de placebo groep. De patiënten werden gedurende een mediane periode van 22,6 maanden gevolgd. Het primaire eindpunt (combinatie van cardiovasculaire sterfte, hartstilstand met reanimatie, myocardinfarct, beroerte of urgente ziekenhuisopname voor angina die leidde tot revascularisatie) kwam voor bij 5,5% (131 van de 2.366) in de colchicine groep en 7,1% (170 van de 2.379) in de placebo groep, met een HR van 0,77 (95% CI 0,61- 0,96; $p = 0,02$). Het secundaire eindpunt, een samengestelde maat van cardiovasculaire sterfte, hartstilstand, myocardinfarct of beroerte, kwam voor bij 4,7% van de patiënten in de colchicine groep en 5,5% in de placebogroep (HR 0,85; 95% CI 0,66 - 1,10).

De CLEAR studie, een gerandomiseerde, dubbelblinde en placebogecontroleerde trial, onderzocht het effect van dagelijkse toediening van 0,5 mg colchicine bij 7.062 patiënten die recent een acuut myocardinfarct hadden doorgemaakt. Gedurende een mediane follow-up van drie jaar trad het primaire samengestelde eindpunt - bestaande uit cardiovasculaire sterfte, recidiverend myocardinfarct, beroerte of ischemie-gedreven coronaire revascularisatie - op bij 9,1% van de patiënten in de colchicine groep en bij 9,3% in de placebo groep (HR 0,99; 95% CI 0,85-1,16; $p = 0,93$). Ook voor het secundaire eindpunt, dat cardiovasculaire sterfte, recidiverend myocardinfarct en beroerte omvatte, werd geen statistisch significant verschil vastgesteld (HR 0,98; 95% CI 0,82-1,17).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Colchicine wordt na orale toediening snel geabsorbeerd, met een biologische beschikbaarheid van ongeveer 40-50%. Binnen het therapeutische dosisbereik vertoont colchicine lineaire farmacokinetiek. Er werden grote interindividuele verschillen waargenomen tussen patiënten, terwijl de intra-individuele variaties van dag tot dag laag waren. Deze grote interindividuele verschillen waren

waarschijnlijk toe te schrijven aan variabiliteit in de absorptie.

Toediening van colchicine met voedsel had geen effect op de snelheid van de absorptie, maar kan de mate van colchicine blootstelling met ongeveer 15-20% verminderen.

Maximale plasmaspiegels worden gewoonlijk bereikt na 30-120 minuten.

Distributie

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

Eliminatie

Colchicine wordt deels in de lever omgezet tot 2-demethylcolchicine, 3-demethylcolchicine en, in mindere mate, 10-demethylcolchicine en 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 plasmahalftwaardetijd bedraagt 30-60 minuten en in leukocyten ongeveer 60 uur.

Speciale patiëntenpopulatie

Oudere patiënten

Bij oudere volwassenen is aangetoond dat de blootstelling verhoogd en de klaring verminderd kan zijn. Een verminderde nierfunctie, comorbiditeiten en polyfarmacie spelen hierin mogelijk een rol.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie of bij patiënten die regelmatig hemodialyse ondergaan, vertoonden geen accumulatie van colchicine. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie daarentegen was de blootstelling verdubbeld. Voorzichtigheid en monitoring zijn geboden bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Patiënten met een verminderde leverfunctie.

Colchicine vertoont grote interindividuele variabiliteit in blootstelling, voornamelijk door verschillen in absorptie, terwijl de intra-individuele variatie laag is. Colchicine wordt voornamelijk via de gal uitgescheiden. Accumulatie kan optreden bij patiënten met gevorderde leverziekte en cholestase. Vanwege de hoge variabiliteit in plasmaconcentraties en blootstelling kan individuele dosisaanpassing nodig zijn.

Geslacht, etniciteit, gewicht

Er zijn geen specifieke farmacokinetische studies uitgevoerd met colchicine waarin geslacht, etniciteit of lichaamsgewicht als variabelen zijn onderzocht. Vrouwen en niet-Kaukasische patiënten waren ondervertegenwoordigd in de klinische onderzoeken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Colchicine veroorzaakt DNA-schade *in vitro* en chromosoom aberraties 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. Colchicine verstoort de penetratie van sperma, de tweede meiotische deling en de normale splitsing van eitjes in vrouwelijk muizen.

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.

GLORICARD 0,5 MG TABLETTEN

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. Bewaar blisterverpakking of tablettencontainer in de oorspronkelijke kartonnen verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Gloricard 0,5 mg tabletten zijn verkrijgbaar in:

blisterverpakking:

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

tablettencontainer:

- 250 tabletten in een polypropyleen tablettencontainer 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.
Hermanus Boerhaavestraat 1
3261 ME Oud-Beijerland
Nederland

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

RVG 132800

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 december 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST