

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Colchicine Sandoz 0,5 mg, tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

De Colchicine Sandoz 0,5 mg tabletten bevatten als hulpstof 83 mg lactose monohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Colchicine Sandoz 0,5 mg tabletten zijn crème-witte ronde, vlakke tabletten met facet, met aan een zijde de inscriptie "0,5". De diameter is ongeveer 6 mm.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### *Volwassenen*

- 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.

#### *Pediatrische patiënten*

- Colchicine is bij familiale mediterrane koorts geïndiceerd voor de profylaxe van aanvallen en de preventie van amyloïdose.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### **Dosering**

Volwassenen:

#### *Bij acute jichtaanval*

2 tot 3 maal daags 0,5 mg colchicine of een begintosis van 1 mg gevolgd door 0,5 mg elke 2 uur tot de pijn verdwenen is, met een maximum van 5 mg per dag.

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*

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.

#### *Pediatrische 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.

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.  $\leq 1$  mg/dag) worden verlaagd.

### **Wijze van toediening**

Oraal

De tablet moet met een glas water worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor colchicine of overgevoeligheid voor één van de hulpstoffen.
- Patiënten met bloeddyscrasie
- 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:

- lever- en nierfunctiestoornissen
- cardiovasculaire aandoeningen
- maagdarfstoornissen
- 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, 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.

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

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

#### **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. Remmers van CYP3A4 en P-glycoproteïne 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 protease remmers, calciumkanaal antagonisten als verapamil en diltiazem en colchicine gerapporteerd (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-glycoproteïne remmer of een sterke CYP3A4 remmer noodzakelijk is in patiënten met een normale nier- en leverfunctie, kan aanpassing van de colchicine dosis 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 B<sub>12</sub>) kan worden geïnduceerd door een veranderd functioneren van de intestinale mucosa.

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

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Uit dierproeven is gebleken dat colchicine teratogeen is.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen dit 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 volgende bijwerkingen zijn waargenomen.

De frequentie is onbekend, tenzij deze is vermeld volgens onderstaande classificatie:

Zeer vaak >1/10

Vaak >1/100 en <1/10

Soms >1/1000 en <1/100

Zelden >1/10 000 en <1/1000

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

##### Huid- en onderhuidaandoeningen

Kaalheid, huiduitslag (rashes).

##### Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Myopathie en rhabdomyolyse

##### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Amenorrhoe, dysmenorrhoe, oligospermie, azoöspermie

#### 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.

##### 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: multiorgaanfunctiestoornis, 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.

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

Farmaceutische categorie: middelen bij jicht, zonder effect op het urinezuur metabolisme.

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

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

De terminale halfwaardetijd bedraagt 3 tot 10 uur.

De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 30%. Colchicine wordt deels in de lever omgezet en dan voor een deel via de gal uitgescheiden. Het cumuleert in leucocyten. Colchicine wordt grotendeels ( 80% ) in onveranderde vorm en als metaboliet met de faeces uitgescheiden, 10-20% wordt met de urine uitgescheiden.

Pediatrische 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

Microkristallijne cellulose E460, lactose, natriumcarboxyzetmeel , magnesiumstearaat E470b.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Colchicine Sandoz 0,5 mg tabletten zijn verkrijgbaar in:

Blisterverpakking:

Per tien (10) tabletten in PVC/Alu blisterverpakking, met 30 of 90 tabletten in een kartonnen doos.

### **6.6 Instructies voor gebruik**

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
Almere  
Nederland

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

RVG 105820

## **9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Goedkeuringsdatum: 9 september 2009

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke herziening: betreft rubriek 4.1, 4.2, 4.4, 4.9 en 5.2: 10 juli 2013