

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Colchicine Tiofarma 0,5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Colchicine Tiofarma 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**

Volwassenen

- Colchicine is geïndiceerd voor de behandeling van acute jicht waarbij prostaglandinesynthetaseremmers zijn gecontraïndiceerd of door de patiënt niet worden verdragen.
- Colchicine is geïndiceerd voor de profylaxe van een jichtaanval, bij het begin van urinezuurverlagende therapie, wanneer prostaglandinesynthetaseremmers gecontraïndiceerd zijn of door de patiënt niet worden verdragen.

Volwassenen en pediatrische patiënten (kinderen jonger dan 1 jaar, kinderen en adolescenten)

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

4.2 Dosering en wijze van toedieningDosering

Jicht

Bij acute jichtaanval

2 tot 3 maal daags 0,5 mg, 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.

Profylaxe van jichtaanval

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.

Familiaire mediterrane koorts

De dosis kan als enkelvoudige dosis worden toegediend; doses 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 dagdosis moet nauwlettend op bijwerkingen worden gecontroleerd. In geval van nier- of leverfunctiestoornis is zorgvuldige controle noodzakelijk. Bij deze patiënten moet de aanvangsdosis met 50% (bijv. ≤ 1 mg per dag) worden verlaagd.

Volwassenen

1 – 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 aanvangsdosis worden toegediend die is gebaseerd op de leeftijd:

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

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

Wijze van toediening

Oraal

De tablet moet met een glas water worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Patiënten met bloeddyscrasie
- 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
- maag-darmstoornissen
- 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 (petechiën) 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.

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

Pediatrische patiënten

Er zijn in pediatriese patiënten geen lange termijn veiligheidsgegevens bekend. Het gebruik van colchicine in kinderen is voornamelijk geïndiceerd bij de indicatie FMF.

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 B₁₂) 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, ciclosporine of digoxine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

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

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van colchicine bij zwangere vrouwen. Dierproeven duiden op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Colchicine Tiofarma wordt niet aangeraden tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen, behalve indien strikt noodzakelijk.

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. Het gebruik van Colchicine Tiofarma wordt niet aangeraden in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

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.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen.

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 lymfestelsel aandoeningen

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 bindweefselaandoeningen

Myopathie en rhabdomyolyse

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Amenorrhoe, dysmenorrhoe, oligospermie, azoöspermie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Pharyngolaryngeale pijn

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vitamine B12 deficiëntie

Pediatrie patiënten

Er zijn in pediatrie patiënten geen lange termijn veiligheidsgegevens bekend.

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 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 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 (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

Farmacotherapeutische categorie: middelen bij jicht, zonder effect op het urinezuur metabolisme.
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 cumuleert in leukocyten.

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 faeces uitgescheiden, 10-20% wordt met de urine uitgescheiden. De plasmahalfwaardetijd bedraagt 30-60 minuten en in leukocyten ongeveer 60 uur.

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 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 doses colchicine kunnen teratogeniteit en embryotoxiciteit veroorzaken in muizen, ratten en konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- Microkristallijne cellulose E460
- Lactose monohydraat
- Natriumcarboxyzetmeel
- Magnesiumstearaat E470b

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 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 Tiofarma 0,5 mg tabletten zijn verkrijgbaar in:

Blisterverpakking:

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

Containerverpakkingen:

Per dertig (30) of tweehonderdvijftig (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 BV
Benjamin Franklinstraat 5 – 10
3261 LW Oud-Beijerland

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

RVG 21347

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 december 1998

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 23 augustus 2016