

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 0,5 mg colchicine.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet bevat 88,87 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot lichtgele, ronde, biconvexe tabletten, met de opdruk 'L1' aan de ene kant en blanco aan de andere kant (diameter ca. 6,0 mm, dikte ca. 3,1 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Colchicine AGEPHA Pharma is geïndiceerd voor de secundaire preventie van atherotrombotische voorvallen bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte die gedurende ten minste 6 maanden stabiel is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosis is 0,5 mg colchicine eenmaal daags. De maximale dagelijkse dosis is 0,5 mg. De aanbevolen maximale dosis mag niet worden overschreden. De eerste klinische verschijnselen van een dergelijke overdosis zijn gastro-intestinale stoornissen zoals diarree, misselijkheid en braken (zie rubriek 4.4).

Als een dosis colchicine wordt gemist, moet de gemiste dosis zo spoedig mogelijk worden ingenomen en moet de patiënt daarna terugkeren naar het normale doseringsschema. Als een dosis wordt overgeslagen, mag de patiënt de volgende dosis niet verdubbelen.

Behandelingsduur

Colchicine kan gedurende een periode van 28 maanden veilig worden gebruikt.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig. In klinische studies waren oudere patiënten (≥ 65 jaar) opgenomen; zeer oude patiënten (≥ 75 jaar) waren echter ondervertegenwoordigd. Het beschikbare bewijs wijst niet op een klinisch relevant leeftijdsgerelateerd verschil in veiligheid of werkzaamheid. Aangezien nierinsufficiëntie, comorbiditeit en gelijktijdig gebruik van meerdere geneesmiddelen vaker voorkomen bij oudere patiënten, moet colchicine bij deze populatie met voorzichtigheid worden gebruikt.

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht verminderde (eGFR 60-89 ml/min) of normale nierfunctie (eGFR ≥ 90 ml/min).

Patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie met een eGFR van ≥ 50 ml/min moeten nauwlettend worden gecontroleerd op bijwerkingen van colchicine. Colchicine is echter gecontra-indiceerd bij patiënten met nierinsufficiëntie (eGFR < 50 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie

Patiënten met leverinsufficiëntie moeten nauwlettend worden gecontroleerd op bijwerkingen van colchicine. Colchicine is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van colchicine bij pediatrische patiënten voor de indicatie secundaire preventie van atherotrombotische voorvallen bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte die gedurende ten minste 6 maanden stabiel is.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tablet moet met een glas water worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdige toediening met sterke CYP3A4-remmers of P-glycoproteïneremmers.
- Patiënten met reeds bestaande bloeddyscrasie.
- Patiënten met nierinsufficiëntie (eGFR < 50 ml/min).
- Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Belangrijke waarschuwing

Colchicine heeft een smalle therapeutische index, wat significante risico's op ernstige overdosering met zich meebrengt. De aanbevolen maximale dosis mag niet worden overschreden. De eerste klinische verschijnselen van een dergelijke overdosis zijn gastro-intestinale stoornissen zoals diarree, misselijkheid en braken. Afhankelijk van de ingenomen dosis kan dit potentieel leiden tot meervoudig orgaanfalen, waarbij verschillende systemen worden aangetast, waaronder het respiratoire, cardiovasculaire, hematologische en zenuwstelsel. Patiënten moeten op de hoogte worden gebracht van deze tekenen van mogelijke overdosering, die ook kunnen optreden als interacties worden genegeerd. In dit geval dient een verlaging van de dosis of stopzetting van de behandeling te worden overwogen. Zie de rubrieken 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9 van deze SPC.

Het geneesmiddel moet voor en na gebruik buiten het bereik van anderen worden gehouden.

Cardiovasculair

Het gebruik van colchicine bij patiënten met hartfalen van klasse III of IV van de New York Heart Association (NYHA) en een linkerventrikelejectiefractie (LVEF) van minder dan 35% wordt niet ondersteund door klinische werkzaamheids- en veiligheidsgegevens. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer behandeling met colchicine bij deze populatie wordt overwogen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen de potentiële voordelen en risico's zorgvuldig op individuele basis te beoordelen. Zie rubriek 5.1 voor informatie over andere populaties die zijn uitgesloten van de LoDoCo2-studie.

Bloeddyscrasie

Colchicine kan myelosuppressie, leukopenie, granulocytopenie, trombocytopenie, pancytopenie en aplastische anemie veroorzaken, wat levensbedreigend of fataal kan zijn (zie de rubrieken 4.3 en 4.8). Gastro-intestinale symptomen zijn vaak het eerste teken van colchicine-toxiciteit, dus nieuwe symptomen moeten aanleiding geven tot een evaluatie op toxiciteit. Gelijktijdig gebruik van

geneesmiddelen die het metabolisme van colchicine of de aanwezigheid van lever- of nierinsufficiëntie verminderen, verhoogt het risico op de ontwikkeling van bloeddyscrasie.

Het gebruik van colchicine bij patiënten met reeds bestaande bloeddyscrasie, nierinsufficiëntie (eGFR < 50 ml/min) of ernstige leverfunctiestoornis, en gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers of P-glycoproteïneremmers is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdig gebruik van matige CYP3A4-remmers en colchicine moet worden vermeden bij patiënten met risicofactoren voor verhoogde systemische blootstelling aan colchicine (zie rubriek 4.5). Patiënten met een zekere mate van nierinsufficiëntie en leverinsufficiëntie moeten worden gecontroleerd op colchicine-toxiciteit.

Neuromusculaire toxiciteit

Colchicine kan neuromusculaire toxiciteit en rabdomyolyse veroorzaken. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het metabolisme van colchicine verminderen of de aanwezigheid van lever- of nierinsufficiëntie, verhoogt het risico op het ontwikkelen van neuromusculaire toxiciteit.

Als een patiënt tekenen van neuromusculaire toxiciteit ontwikkelt, moet de toediening van colchicine worden stopgezet en moeten andere oorzaken worden onderzocht en op passende wijze worden behandeld. Gelijktijdig gebruik van colchicine en HMG-CoA-reductaseremmers, zoals atorvastatine, rosuvastatine, simvastatine en andere lipidenverlagende geneesmiddelen, gemfibrozil, fibraten en digoxine, kan de ontwikkeling van myopathie versterken (zie rubriek 4.5).

Patiënten met elke gradatie van nierinsufficiëntie moeten nauwlettend worden gecontroleerd op bijwerkingen van colchicine. Van colchicine is bekend dat het via de nieren wordt uitgescheiden en de aanwezigheid van matige tot ernstige nierinsufficiëntie is in verband gebracht met colchicine-toxiciteit. De klaring van colchicine en zijn metabolieten via de urine kan bij patiënten met een verminderde nierfunctie verminderd zijn.

Patiënten met elke gradatie van leverinsufficiëntie moeten nauwlettend worden gecontroleerd op bijwerkingen van colchicine. Colchicine wordt voornamelijk door de lever gemetaboliseerd en ernstige leverinsufficiëntie is in verband gebracht met colchicine-toxiciteit. Bij patiënten met chronische leverinsufficiëntie kan de hepatische klaring aanzienlijk verminderd zijn en de plasmahalfwaardetijd verlengd zijn.

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie bij mannen en vrouwen

Gezien het werkingsmechanisme van colchicine (zie rubriek 5.3) moeten vrouwen die zwanger kunnen worden een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken terwijl ze colchicine krijgen en gedurende maximaal één maand na het einde van de behandeling. Mannelijke patiënten mogen tijdens de behandeling met colchicine en tot 3 maanden na de laatste dosis van de behandeling geen kind verwekken.

Vrouwen die orale anticonceptiemiddelen gebruiken, moeten colchicine met voorzichtigheid krijgen voorgeschreven en worden geobserveerd op bijwerkingen.

Op basis van niet-klinische bevindingen inzake reproductietoxiciteit en het werkingsmechanisme van colchicine worden tijdens de behandeling passende anticonceptiemethoden aanbevolen (zie rubriek 4.6).

Hulpstof (lactose)

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoening galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ernstige geneesmiddelinteracties

Gelijktijdige toediening van colchicine en sterke P-gp-remmers en/of sterke CYP3A4-remmers zal de blootstelling aan colchicine verhogen, wat kan leiden tot door colchicine geïnduceerde toxiciteit, inclusief sterfgevallen. Dergelijk gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.5, tabel 1).

Colchicine is niet onderzocht op geneesmiddelinteracties, maar er worden wel gegevens en informatie gepresenteerd die in het publieke domein beschikbaar zijn met betrekking tot het potentieel voor geneesmiddelinteractie van colchicine.

Colchicine is een substraat van de effluxtransporter P-glycoproteïne (P-gp). Van de geteste cytochroom P450-enzymen was CYP3A4 voornamelijk betrokken bij het metabolisme van colchicine. Als colchicine wordt toegediend met geneesmiddelen die P-gp remmen, waarvan de meeste ook CYP3A4 remmen, zijn verhoogde concentraties colchicine waarschijnlijk.

Artsen moeten ervoor zorgen dat patiënten geschikte kandidaten zijn voor behandeling met colchicine en alert blijven op tekenen en symptomen van toxiciteiten die verband houden met verhoogde blootstelling aan colchicine als gevolg van een geneesmiddeleninteractie. Teken en symptomen van colchicine-toxiciteit dienen onmiddellijk te worden beoordeeld en, indien toxiciteit wordt vermoed, dient te worden overwogen de behandeling met colchicine te onderbreken of stop te zetten.

De geneesmiddelen die in onderstaande tabel 1 worden vermeld, zijn gebaseerd op ofwel casusrapporten of studies over geneesmiddelinteracties, ofwel op potentiële interacties vanwege de verwachte omvang en ernst van de interactie (d.w.z. de geneesmiddelen die als gecontra-indiceerd zijn geïdentificeerd).

Tabel 1: Vastgestelde of potentiële interacties tussen geneesmiddelen

Gelijktijdig toegediende geneesmiddelenklasse of voedsel	Geconstateerde en verwachte uitkomst	Klinisch commentaar
Sterke CYP3A4-remmers: atazanavir, claritromycine, darunavir/ritonavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycine, tipranavir/ritonavir	Er zijn significante verhogingen van de colchicinespiegels in plasma waargenomen. Fatale colchicine-toxiciteit is gemeld bij claritromycine, een sterke CYP3A4-remmer. Evenzo worden met andere sterke CYP3A4-remmers significante verhogingen van de colchicinespiegels in plasma verwacht.	Gelijktijdig gebruik van colchicine en sterke CYP3A4-remmers is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Matige CYP3A4-remmers: amprenavir, aprepitant, diltiazem, erytromycine, fluconazol, fosamprenavir (pro-drug van amprenavir), grapefruitsap, verapamil	Er zijn significante verhogingen in de plasmaconcentratie van colchicine waargenomen. Er is neuromusculaire toxiciteit gemeld bij interacties met diltiazem en verapamil.	Weeg de potentiële voordelen en risico's tegen elkaar af en controleer patiënten zorgvuldig op tekenen of symptomen van toxiciteit. Vermijd gelijktijdig gebruik van colchicine en matige CYP3A4-remmers bij oudere patiënten en bij patiënten met matige nier- of leverinsufficiëntie.

Sterke P-gp-remmers: cyclosporine, ranolazine	Er zijn significante verhogingen van de colchicinespiegels in plasma waargenomen. Er is fatale colchicine-toxiciteit gemeld bij cyclosporine, een P-gp-remmer. Ook bij andere P-gp-remmers wordt een significante stijging van de colchicinespiegels in plasma verwacht.	Gelijktijdig gebruik van colchicine en sterke P-gp-remmers is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
HMG-CoA-reductaseremmers: atorvastatine, rosuvastatine, simvastatine	Farmacokinetische en/of farmacodynamische interactie: de toevoeging van het ene geneesmiddel aan een stabiel langetermijnregime van het andere heeft geleid tot myopathie en rabdomyolyse (inclusief dodelijke afloop).	Controleer patiënten zorgvuldig op tekenen of symptomen van spierpijn, gevoeligheid of zwakte, met name tijdens de initiële therapie; controle op CPK (creatinefosfokinase) zal het optreden van ernstige myopathie niet noodzakelijkerwijs voorkomen.
Andere lipidenverlagende geneesmiddelen: fibraten, gemfibrozil		
Digitalisglycosiden: digoxine		

Interacties met voedsel en drinken

Patiënten wordt geadviseerd om het gelijktijdig gebruik van grapefruit of grapefruitsap en colchicine te vermijden, aangezien dit leidt tot verhoogde blootstelling aan colchicine.

Orale anticonceptiva

Colchicine kan een wisselwerking vertonen met orale anticonceptiva zoals norethisteron/ethinylestradiol en kan bijwerkingen veroorzaken zoals diarree, misselijkheid, pijn in de bovenbuik, koud zweet enz. Vrouwen die orale anticonceptiva gebruiken, moeten colchicine met voorzichtigheid voorgeschreven krijgen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie bij mannen en vrouwen

Op basis van het werkingsmechanisme van colchicine, dat de polymerisatie van microtubuli en de celdeling verstoort, heeft colchicine het potentieel om de gametogenese negatief te beïnvloeden (zie rubriek 5.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens behandeling met colchicine en gedurende ten minste één maand na stopzetting van de behandeling effectieve anticonceptie gebruiken.

Tijdens de behandeling met colchicine en gedurende ten minste drie maanden na stopzetting van de behandeling mogen mannelijke patiënten geen kind verwekken.

Zwangerschap

Uit dierstudies is gebleken dat colchicine, in overeenstemming met de farmacologische activiteit ervan, embryotoxisch en teratogeen is, mede door effecten op chromosoomsegregatie en celdeling (zie rubriek 5.3).

Uit beschikbare literatuurgegevens over mensen, die voornamelijk afkomstig zijn van langdurig gebruik van colchicine bij familiale mediterrane koorts en andere ontstekingsaandoeningen, is geen verhoogd risico op ernstige aangeboren misvormingen, een miskraam of nadelige zwangerschapsuitkomsten gebleken wanneer colchicine wordt gebruikt in therapeutische doses. De gegevens over zwangere vrouwen met ischemische cardiovasculaire ziekte zijn echter beperkt. Uit voorzorg mag colchicine niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Colchicine wordt bij de mens in de moedermelk uitgescheiden. Zuigelingen die borstvoeding krijgen, kunnen tot ongeveer 10% van de voor het gewicht van de moeder gecorrigeerde dosis krijgen. In de beschikbare gepubliceerde gegevens werden geen bijwerkingen gemeld bij zuigelingen die borstvoeding kregen en aan colchicine werden blootgesteld. Gezien de farmacologische activiteit van colchicine kan een risico voor zuigelingen die borstvoeding krijgen echter niet worden uitgesloten.

Er moet een beslissing worden genomen om het geven van borstvoeding stop te zetten of de colchicinetherapie stop te zetten / hiervan af te zien, waarbij rekening moet worden gehouden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van therapie voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Dierstudies hebben aangetoond dat colchicine bij zowel mannen als vrouwen de vruchtbaarheid kan aantasten, ook door effecten op spermatogenese en oögenese (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Maag-darmstelselaandoeningen zijn de meest voorkomende bijwerkingen van colchicine. Dit zijn vaak de eerste tekenen van toxiciteit en deze kunnen erop wijzen dat de behandeling moet worden onderbroken. Deze bijwerkingen omvatten diarree, misselijkheid, braken en buikpijn of buikkrampen.

Er is gemeld dat het gebruik van colchicine in het verleden neuromusculaire toxiciteit heeft veroorzaakt, wat zich kan uiten als spierpijn of spierzwakte (zie rubriek 4.4). Ernstige toxische manifestaties in verband gebracht met colchicine omvatten myelosuppressie, diffuse intravasculaire coagulatie en aantasting van de nieren, de lever, de bloedsomloop en het centrale zenuwstelsel.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen, ingedeeld naar orgaanklasse en frequentie, zijn gemeld wanneer colchicine werd gebruikt voor langdurige behandeling bij andere indicaties.

De frequenties zijn niet bekend, tenzij ze onder een van de volgende classificaties worden vermeld:

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: ($\geq 1/10\ 000$)

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Tabel 2: Lijst van bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Pneumonie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Neutropenie
	Niet bekend	Leukopenie
	Niet bekend	Trombocytopenie
	Niet bekend	Pancytopenie / beenmergdepressie

Bloedvataandoeningen	Soms	Intracraniale bloeding
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree
	Zeer vaak	Misselijkheid
	Vaak	Braken
	Vaak	Buikpijn / buikklachten
Lever- en galaandoeningen	Soms	Verhoogde concentratie transaminasen
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zelden	Myalgie (spierpijn)
	Niet bekend	Myopathie
	Niet bekend	Rabdomyolyse

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 het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Een acute overdosis van meer dan 0,5 mg/kg (35 mg voor een gemiddelde volwassene van 70 kg) is doorgaans fataal. Er zijn gevallen van overlijden gemeld bij slechts 7 mg.

Symptomen van overdosering

Colchicine-vergiftiging treedt op in drie opeenvolgende en meestal overlappende fasen. Het eerste stadium van acute colchicine-toxiciteit treedt doorgaans binnen 24 uur na inname op en omvat gastro-intestinale symptomen zoals buikpijn, misselijkheid, braken en diarree, en significant vochtverlies, wat leidt tot volumedepletie. Er kan ook perifere leukocytose worden waargenomen. De tweede fase ontwikkelt zich 24 tot 72 uur na inname en wordt gekenmerkt door multi-orgaanfalen. Overlijden is meestal het gevolg van ademhalingsdepressie en cardiovasculaire collaps. Herstel kan gepaard gaan met rebound-leukocytose, ongeveer één week na de eerste inname.

Behandeling

Er is geen specifiek tegengif bekend. Binnen 1-2 uur na inname van het middel moet worden geprobeerd toxinen te elimineren door maagspoeling gevolgd door actieve kool. Colchicine wordt niet effectief verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Preparaten tegen jicht, preparaten die geen effect hebben op het urinezuurmetabolisme, ATC-code: M04AC01

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van colchicine bij de preventie van ernstige cardiovasculaire voorvallen (CV) is niet bekend. Colchicine wordt geacht de ontstekingsreactie te bestrijden door mogelijk de migratie van granulocyten naar het ontstoken gebied te remmen en door interactie met de microtubuli, wat samen kan bijdragen aan de preventie van CV-voorvallen.

Colchicine is een ontstekingsremmend geneesmiddel dat polymerisatie van microtubuli remt en ontstekingsroutes moduleert die een rol spelen bij atherosclerose, met inbegrip van neutrofielenactivering en het NLRP3-inflammasoom. Via deze mechanismen vermindert colchicine de vasculaire ontsteking die bijdraagt aan het resterende cardiovasculaire risico ondanks optimale standaardtherapie.

Farmacodynamische effecten

Het is niet volledig bekend hoe de farmacodynamiek van colchicine is bij de preventie van ischemische cardiovasculaire voorvallen; er is echter aangetoond dat colchicine cardioprotectieve, ontstekingsremmende en anti-atherosclerotische effecten uitoefent in verschillende diermodellen *in vivo* en atherosclerotische plaques kan stabiliseren door ontstekingsactiviteit en plaque-belasting te verminderen. Er zijn gunstige plaque-modificerende effecten waargenomen van dagelijkse colchicine-behandeling met 0,5 mg, onafhankelijk van een aanzienlijke verlaging van LDL (*low-density lipoprotein*) of intensivering van hooggedoseerd statine bij patiënten na acuut coronair syndroom. Vastgesteld farmacodynamisch effect (bijvoorbeeld effect op het urinezuurmetabolisme) treedt niet op bij de aanbevolen dosering van dit product.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

LoDoCo2 (ACTRN12614000093684) was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, multicentrisch onderzoek bij patiënten met chronische, stabiele coronaire hartziekte (CAD). Er werden in totaal 5 522 patiënten ingeschreven, waarvan 2 762 patiënten in de colchicinegroep en 2 760 in de placebogroep, die een mediane follow-up van 28,6 maanden ondergingen. Patiënten kwamen pas in de gerandomiseerde fase terecht na een open-label inlooperperiode met een lage dosis colchicine van 30 dagen; tijdens deze periode werden patiënten met intolerantie voor colchicine uitgesloten van randomisatie. De patiënten moesten voordat ze aan de studie begonnen colchicine verdragen gedurende een inlooperperiode voorafgaand aan randomisatie.

In aanmerking komende patiënten waren volwassenen met gedocumenteerde coronaire hartziekte die was aangetoond via invasieve coronaire angiografie, computertomangiografie of een calciumscore van de kransslagader van ten minste 400 Agatston-eenheden, die gedurende ten minste 6 maanden klinisch stabiel waren geweest. Patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie, ernstig hartfalen, ernstige valvulaire hartziekte of bekende intolerantie voor colchicine werden uitgesloten.

Baseline-kenmerken waren over het algemeen in evenwicht tussen behandelingsgroepen. De gemiddelde leeftijd van de studiepopulatie was ongeveer 66 jaar, en de meeste patiënten waren mannelijk. De meeste deelnemers hadden vastgestelde cardiovasculaire risicofactoren en kregen standaard secundaire preventietherapie, inclusief lipidenverlagende middelen en bloedplaatjesaggregatieremmers.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de tijd tot het eerste optreden van een samengesteld eindpunt van cardiovasculair overlijden, spontaan myocardinfarct, ischemische beroerte of ischemie-gedreven coronaire revascularisatie.

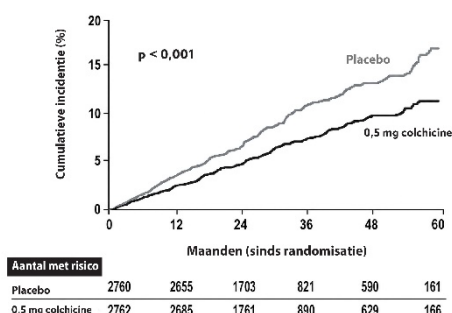
Behandeling met colchicine verminderde significant het risico op het primaire samengestelde cardiovasculaire eindpunt ten opzichte van placebo (hazardratio [HR] 0,69; 95%-betrouwbaarheidsinterval [BI] 0,57–0,83; $p < 0,001$, wat overeenkomt met een relatieve risicoreductie van ongeveer 31%).

De interpretatie van de werkzaamheidsresultaten is onderhevig aan verschillende beperkingen. In LoDoCo2 kwamen patiënten pas in de gerandomiseerde fase terecht nadat ze een open-label inlooperperiode van 30 dagen met colchicine hadden doorlopen; tijdens deze periode werden patiënten met vroege intolerantie uitgesloten. In de studiepopulatie werden patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie, ernstig hartfalen en andere risicovolle aandoeningen uitgesloten, wat de toepasbaarheid van de resultaten op deze populaties kan beperken. De vaststelling van voorvallen was gericht op vooraf bepaalde cardiovasculaire uitkomsten, en de verzameling van niet-cardiovasculaire veiligheidsgegevens was beperkt.

Aanvullende gerandomiseerde studies en meta-analytische gegevens van atherosclerotische hart- en vaatziekten bieden ondersteunend bewijs. De resultaten van verschillende cardiovasculaire onderzoeken zijn echter heteroog, met name tussen populaties met stabiele coronaire ziekte en

acuut myocardiinfarct. In CLEAR SYNERGY/OASIS-9, een grote, gerandomiseerde studie bij patiënten die kort na een acuut myocardiinfarct werden behandeld, verminderde colchicine het primaire samengestelde cardiovasculaire eindpunt niet significant. De interpretatie van deze studie verschilt van stabiele CAD-onderzoeken vanwege verschillen in populatie, het tijdstip van aanvang na acuut MI, acute achtergrondinterventietherapie en overwegingen met betrekking tot de naleving en de uitvoering van het onderzoek tijdens de COVID-19-pandemie.

Het klinische voordeel van colchicine is daarom voornamelijk vastgesteld bij patiënten met stabiele coronaire hartziekte.



Figuur 1: Cumulatieve incidentie van het primaire eindpunt in het LoDoCo2-onderzoek

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er werden farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij gezonde mannelijke proefpersonen in de leeftijd van 18-45 jaar met een BMI van 18,50-30,00 kg/m² (N=55 per studie) in zowel nuchtere als gevoede toestand.

Absorptie

Ingenomen orale colchicine ondergaat een enterohepatische recirculatie. Bij gezonde volwassenen wordt colchicine geabsorbeerd wanneer het oraal wordt toegediend, waarbij een gemiddelde C_{max} van 2,1 ng/ml wordt bereikt in ongeveer 1 uur na een enkelvoudige dosis die in nuchtere toestand wordt toegediend.

Gemeld wordt dat de gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van colchicine ongeveer 45 % is.

Effect van voedsel

Toen colchicine in een studie naar de biologische beschikbaarheid samen met of na een vetrijke, calorierijke maaltijd werd toegediend, bleek uit de resultaten dat een significant voedsleffect ontbrak. Colchicine kan met of zonder voedsel worden toegediend.

De gemiddelde piekplasmaconcentratie van colchicine onder gevoede omstandigheden bleek 1,8 ng/ml te zijn in ongeveer 1,75 uur.

Distributie

Het gemiddelde schijnbare distributievolume bij gezonde vrijwilligers is ongeveer 1 300 l. De binding van colchicine aan serumewit is $39 \pm 5\%$, voornamelijk aan albumine, ongeacht de concentratie. Na reabsorptie wordt het middel snel uit het plasma verwijderd en naar verschillende weefsels gedistribueerd. Colchicine wordt in hoge concentraties aangetroffen in leukocyten, nieren, lever en milt. Colchicine passeert de placenta. Colchicine komt ook in moedermelk terecht. Colchicine kan ook de bloed-hersenbarrière passeren en zich ophopen in de hersenen, die grote hoeveelheden tubulinen bevatten.

Biotransformatie

Colchicine wordt gedemethyleerd tot twee primaire metabolieten, 2-O-demethylcolchicine en 3-O-demethylcolchicine (respectievelijk 2- en 3-DMC) en één minder belangrijke metaboliet, 10-O-demethylcolchicine (ook bekend als colchicine). Uit in-vitrostudies met menselijke levermicrosomen is gebleken dat CYP3A4 betrokken is bij het metabolisme van colchicine naar 2 en 3-DMC. De plasmaconcentraties van deze metabolieten zijn minder dan 5 % van het oorspronkelijke geneesmiddel.

Eliminatie

Bij gezonde vrijwilligers (n=12) werd 40 tot 65 % van 1 mg oraal toegediend colchicine onveranderd in de urine teruggevonden. Er wordt ook gesteld dat enterohepatische recirculatie en uitscheiding via de galwegen een rol spelen bij de eliminatie van colchicine. Na een enkelvoudige orale dosis van 0,5 mg per dag is de gemiddelde effectieve halfwaardetijd bij gezonde vrijwilligers 19 uur. Colchicine is een substraat van P-gp. Colchicine wordt niet verwijderd door hemodialyse.

Nierinsufficiëntie

Er is geen speciale farmacokinetische studie uitgevoerd met colchicine bij patiënten met variërende gradaties van nierinsufficiëntie. In een gepubliceerd rapport werd de dispositie van colchicine (1 mg) beschreven bij jonge volwassen mannen en vrouwen met familiale mediterrane koorts (FMF) met een normale nierfunctie of terminale nierziekte waarvoor dialyse nodig was. Patiënten met terminale nierziekte (ESRD) hadden een 75% lagere colchicine-klaring (0,17 vs. 0,73 l/uur/kg) en een verlengde plasma-eliminatiehalfwaardetijd (18,8 uur vs. 4,4 uur) in vergelijking met proefpersonen met FMF en een normale nierfunctie. In een andere studie kregen 8 gezonde proefpersonen met een normale nierfunctie, 8 proefpersonen met lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie en 8 proefpersonen met ESRD één enkelvoudige dosis van 0,6 mg colchicine voorafgaand aan en opnieuw na hemodialyse. Uit de resultaten bleek dat de blootstelling aan colchicine bij proefpersonen met een normale nierfunctie, lichte insufficiëntie of ESRD vóór en tijdens hemodialyse vergelijkbaar was (24,7-31,7 ng·h/ml), maar bij proefpersonen met een matige of ernstige nierfunctiestoornis tot tweemaal hoger was (respectievelijk 48,9 en 48,0 ng·h/ml). Een zeer kleine hoeveelheid van de dosis colchicine (gemiddeld 5,2%) werd teruggevonden in het dialysaat.

Leverinsufficiëntie

Er is geen speciale farmacokinetische studie met colchicine uitgevoerd bij patiënten met variërende gradaties van leverinsufficiëntie. Gepubliceerde verslagen over de farmacokinetiek van i.v. colchicine bij patiënten met ernstige chronische leverziekte en bij patiënten met alcoholische of primaire biliaire cirrose en een normale nierfunctie wijzen op een brede variabiliteit tussen patiënten. Bij sommige proefpersonen met lichte tot matige cirrose is de klaring van colchicine significant verminderd en is de plasmahalfwaardetijd verlengd in vergelijking met gezonde proefpersonen. Bij proefpersonen met primaire biliaire cirrose werden geen consistente trends opgemerkt. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor kinderen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemene toxicologie

Er zijn geen algemene toxicologische studies met colchicine uitgevoerd, maar er zijn geen andere specifieke veiligheidsfarmacologische problemen vastgesteld dan die welke zijn toe te schrijven aan de bekende farmacodynamische eigenschappen van colchicine. Overdosering met colchicine kan dodelijk zijn. In studies naar toxiciteit bij herhaalde dosering werden dosisafhankelijke bijwerkingen

voornamelijk waargenomen in snel prolifererende weefsels, waaronder het maag-darmkanaal, beenmerg, lymfoïde weefsel en de voortplantingsorganen, waarbij soortspecifieke gevoeligheid werd gemeld.

Carcinogeniciteit

Op basis van de resultaten van twee jaar durende studies bij muizen en ratten werd geen bewijs aangetoond van carcinogeen potentieel bij orale doses tot 3 mg/kg/dag bij muizen en 2 mg/kg/dag bij ratten, wat overeenkomt met blootstellingen die ongeveer 29 en 38 keer groter zijn dan de aanbevolen dosis van 0,5 mg voor mensen op basis van mg/m².

Genotoxiciteit

Colchicine was negatief voor mutageniteit in het *bacterial reverse mutation assay*. Bij een *chromosomal aberration assay* in gekweekte menselijke witte bloedcellen leidde behandeling met colchicine tot de vorming van micronuclei. Aangezien gepubliceerde studies hebben aangetoond dat colchicine aneuploidie induceert via het proces van mitotische non-disjunctie zonder structurele DNA-veranderingen, wordt colchicine niet als elastogeen beschouwd, hoewel micronuclei worden gevormd.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Gepubliceerde niet-klinische studies hebben aangetoond dat door colchicine geïnduceerde verstoring van de vorming van microtubuli van invloed is op meiose en mitose. Vruchtbaarheidsstudies hebben ook melding gemaakt van abnormale spermamorfologie en een verminderd aantal zaadcellen bij mannen, en van verstoring van de spermapenetratie, de tweede meiotische deling en de normale celdeling bij vrouwen na blootstelling aan colchicine. Bovendien wijzen gepubliceerde dierstudies erop dat colchicine embryofoetale toxiciteit en veranderde postnatale ontwikkeling veroorzaakt bij blootstellingen binnen of boven het klinische therapeutische bereik.

Colchicine verstoort de vorming van microtubuli en de functie van de mitotische spoel, waardoor de celdeling wordt geremd. In dierstudies was colchicine embryotoxisch en teratogeen, en induceerde het aneuploidie, chromosomale afwijkingen en verminderde embryonale ontwikkeling. Bij zowel mannelijke als vrouwelijke dieren werden nadelige effecten op de vruchtbaarheid waargenomen, waaronder verminderde spermatogenese, eicelrijping en implantatie. Deze effecten waren dosisafhankelijk en gerelateerd aan de timing van blootstelling. Bij mensen zijn tijdens behandeling met colchicine gevallen van reversibele oligospermie en azoospermie gemeld. Er is niet definitief een oorzakelijk verband vastgesteld.

Hoewel deze bevindingen theoretisch aanleiding geven tot bezorgdheid over reproductieve toxiciteit bij mensen, heeft uitgebreide klinische ervaring met colchicine in therapeutische doses geen consistent signaal aangetoond voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen of blijvende onvruchtbaarheid. Vanwege het werkingsmechanisme en niet-klinische bevindingen worden echter preventieve anticonceptiemaatregelen aanbevolen (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Gelatine
Aardappelzetmeel
Talk
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel vereist geen bijzondere bewaartemperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/pvc-blisterverpakking (30 tabletten).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

AGEPHA Pharma s.r.o.
Diaľničná cesta 5
903 01 Senec
Slowakije
Tel. +421 226 226 032
E-mail: office@agephapharma.com

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

EU/1/26/2048/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

AGEPHA Pharma s.r.o.
Diaľničná cesta 5
903 01 Senec
Slowakije

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, lid 7, van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Vouwdoos****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg tabletten
colchicine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 0,5 mg colchicine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat, gelatine, aardappelzetmeel, talk, magnesiumstearaat

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tabletten
30 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

AGEPHA Pharma s.r.o.
Diaľničná cesta 5
903 01 Senec
Slowakije

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

EU/1/26/2048/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Colchicine AGEPHA Pharma

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg tabletten
colchicine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AGEPHA Pharma s.r.o.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt
Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg tabletten
colchicine

Belangrijke waarschuwing!

Het optreden van diarree (vloeibare ontlasting meer dan 3 keer per dag) tijdens de behandeling, mogelijk samen met misselijkheid en overgeven, kan een eerste teken zijn van een overdosis. Dat kan ernstig zijn. Als u deze tekenen opmerkt, neem dan meteen contact op met uw arts. Uw arts kan de dosis verlagen of de behandeling met colchicine tijdelijk stoppen.

Gebruik niet meer dan de aanbevolen dosis. Overdosering kan erge, pijnlijke en blijvende vergiftiging veroorzaken.

Zie de rubrieken 2, 3 en 4 van deze bijsluiter.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Colchicine AGEPHA Pharma en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Colchicine AGEPHA Pharma en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Colchicine AGEPHA Pharma bevat colchicine. Colchicine wordt gebruikt bij volwassenen met een hartziekte (die minimaal 6 maanden stabiel is) die komt door het smaller worden of geblokkeerd zijn van de bloedvaten die bloed naar de hartspier brengen (coronaire hartziekte). Dit gebeurt om het risico te verminderen op:

- een hartaanval,
- een beroerte die komt doordat bloed niet goed naar een deel van de hersenen kan stromen (ischemische beroerte),
- de noodzaak van behandelingen om te zorgen dat bloed weer goed naar het hart kan stromen als u klachten heeft die komen doordat uw hartspier te weinig zuurstof krijgt (ischemie-gedreven coronaire revascularisatie),
- en overlijden door hartziekten of vaatziekten.

Het wordt gebruikt samen met standaardtherapieën.

De manier waarop de werkzame stof in Colchicine AGEPHA Pharma (colchicine) werkt is niet helemaal duidelijk. Maar het lijkt erop dat colchicine de ontsteking vermindert door ervoor te zorgen dat bepaalde witte bloedcellen alleen naar ontstoken delen van het lichaam bewegen en dat het afgeven van ontstekingsstoffen in deze cellen onderbroken wordt. Het lijkt erop dat dit schade aan het hart en de bloedvaten voorkomt.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft ernstige nierproblemen of leverproblemen.
- U heeft problemen met uw bloed.
- U gebruikt bepaalde geneesmiddelen die sterke CYP3A4-remmers of P-glycoproteïneremmers heten:
 - atazanavir, darunavir/ritonavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir/ritonavir (*gebruikt voor de behandeling van hiv-infectie*)
 - itraconazol, ketoconazol (*gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties*)
 - claritromycine, telitromycine (*gebruikt voor de behandeling van infecties door bacteriën*)
 - nefazodon (*gebruikt voor de behandeling van depressie*)
 - cyclosporine (*gebruikt om het afstoten van organen te voorkomen/immuunziekten te behandelen*)
 - ranolazine (*gebruikt voor de behandeling van pijn op de borst/angina pectoris*)

Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw zorgverlener. Het gebruik van deze geneesmiddelen samen met Colchicine AGEPHA Pharma kan ervoor zorgen dat u te veel colchicine in uw lichaam heeft. Dat kan levensbedreigende bijwerkingen of overlijden veroorzaken.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als een of meer van de volgende punten voor u gelden:

- u heeft leverproblemen of nierproblemen;
- u heeft problemen met de maag en darmen (gastro-intestinale problemen);
- u heeft een ernstige bloedziekte.

Colchicine AGEPHA Pharma kan de activiteit in het beenmerg verminderen (myelosuppressie). Dat leidt tot een lage hoeveelheid bloedcellen. Waaronder witte bloedcellen (leukopenie), een soort witte bloedcellen die granulocyten heten (granulocytopenie), bloedplaatjes die het bloed helpen stollen (trombocytopenie), alle soorten bloedcellen (pancytopenie) en een ziekte waarbij het beenmerg geen bloedcellen kan maken (aplastische anemie). Dit kan levensbedreigend of dodelijk zijn.

Stop met het gebruik van Colchicine AGEPHA Pharma en neem meteen contact op met uw arts als u maagklachten of darmklachten krijgt. Deze problemen zijn vaak het eerste teken van bijwerkingen die door Colchicine AGEPHA Pharma worden veroorzaakt. Hierbij horen:

- misselijk zijn;
- overgeven;
- maagpijn en;
- diarree (zie ook rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen').
- bij u is ernstig hartfalen vastgesteld (klasse III of IV van de New York Heart Association) of u is verteld dat uw hart veel slechter pompt – uw arts kan beslissen dat Colchicine AGEPHA Pharma niet geschikt is voor u.

Colchicine AGEPHA Pharma kan bijwerkingen veroorzaken die de zenuwen en spieren beschadigen (neuromusculaire reacties). Het kan ook leiden tot afbraak van spieren, wat vaak leidt tot nierschade (rabdomyolyse). Patiënten moeten contact op nemen met hun arts als ze klachten ontwikkelen zoals spierpijn, gevoeligheid of donkere plas.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Colchicine AGEPHA Pharma mag niet worden gebruikt bij kinderen of jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Colchicine AGEPHA Pharma nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

De volgende geneesmiddelen kunnen het risico op bijwerkingen van Colchicine AGEPHA Pharma verhogen door de hoeveelheid Colchicine AGEPHA Pharma in het bloed te verhogen:

- amprenavir, fosamprenavir (pro-drug van amprenavir), *(gebruikt voor de behandeling van hiv-infectie)*
- aprepitant *(gebruikt voor de behandeling van misselijkheid en overgeven)*
- diltiazem, verapamil *(gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk)*
- erytromycine *(gebruikt voor de behandeling van infecties door bacteriën)*
- fluconazol *(gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties)*
- atorvastatine, rosuvastatine, simvastatine *(gebruikt om een hoge hoeveelheid cholesterol in het bloed te behandelen)*
- fibraten, gemfibrozil *(gebruikt voor de behandeling van een hoge hoeveelheid triglyceriden/cholesterol in het bloed)*
- digoxine *(gebruikt voor de behandeling van een onregelmatige hartslag en een ongewoon hartritme)*
- norethindron/ethinylestradiol *(gebruikt als voorbehoedsmiddel om zwangerschap te voorkomen)*

Gebruik Colchicine AGEPHA Pharma niet samen met de volgende sterke CYP3A4- en P-gp-remmers, aangezien deze gecontra-indiceerd zijn:

- claritromycine, telitromycine *(gebruikt voor de behandeling van infecties door bacteriën)*
- itraconazol, ketoconazol *(gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties)*
- atazanavir, darunavir/ritonavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir/ritonavir *(gebruikt voor de behandeling van hiv-infectie)*
- cyclosporine *(gebruikt om het afstoten van organen te voorkomen/immuunziekten te behandelen)*
- nefazodon *(gebruikt voor de behandeling van depressie)*
- ranolazine *(gebruikt voor de behandeling van pijn op de borst/angina pectoris)*

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Eet geen grapefruit en drink geen grapefruitsap terwijl u Colchicine AGOFA Pharma gebruikt. Het kan de kans dat u ernstige bijwerkingen krijgt vergroten.

Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen

Dit geneesmiddel heeft invloed op de manier waarop cellen zich delen en kan bij conceptie (bevruchting) tijdens deze behandeling invloed hebben op het ongeboren kind. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten daarom tijdens het gebruik van Colchicine AGEPHA Pharma en voor minimaal 1 maand na het stoppen van de behandeling betrouwbare voorbehoedsmiddelen gebruiken. Mannelijke patiënten mogen tijdens de behandeling met colchicine en voor minimaal 3 maanden na de behandeling geen kind verwekken.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Dit geneesmiddel heeft invloed op de celdeling en het is bekend dat het bij mensen door de placenta gaat. De beschikbare gegevens wijzen niet op een risico voor het ongeboren kind. Wel zijn er gevallen van genetische afwijkingen, waaronder het syndroom van Down, gemeld in verband met colchicine, hoewel dit risico in studies niet is bevestigd. Colchicine AGEPHA Pharma mag daarom niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Behalve als door de klinische toestand van de vrouw behandeling met colchicine nodig is.

Borstvoeding

De werkzame stof in Colchicine AGEPHA Pharma, colchicine, komt in de moedermelk. Vraag uw arts om advies als u borstvoeding geeft voordat u Colchicine AGEPHA Pharma gebruikt. Uw arts beslist of u moet stoppen met het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Bent u van plan kinderen te krijgen? Bespreek dit dan met uw arts voordat u begint met Colchicine AGEPHA Pharma.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Colchicine heeft geen invloed op hoe goed u kunt rijden en machines kunt gebruiken.

Colchicine AGEPHA Pharma bevat lactose

Colchicine AGEPHA Pharma bevat lactose. Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u Colchicine AGEPHA Pharma inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is 1 keer per dag 0,5 mg. Colchicine AGEPHA Pharma kan met of zonder eten worden ingenomen.

Verander uw dosis niet zelf en stop niet met het innemen van Colchicine AGEPHA Pharma zonder eerst met uw zorgverlener te praten.

Colchicine AGEPHA Pharma is te krijgen in de vorm van tabletten die via de mond worden ingenomen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Colchicine AGEPHA Pharma heeft ingenomen dan u zou mogen, neem dan meteen contact op met uw arts of de afdeling spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Neem deze bijsluiter en overgebleven tabletten mee, zodat u de arts kunt laten zien wat u heeft ingenomen.

Bij een te hoge dosis kan Colchicine AGEPHA Pharma ernstige bijwerkingen veroorzaken die levensbedreigend kunnen zijn. Vroege klachten van overdosering (die gemiddeld na 3 uur opkomen maar langer kunnen duren) zijn bijvoorbeeld misselijk zijn, overgeven, maagpijn, bloederige diarree en lage bloeddruk.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Bent u vergeten een dosis in te nemen en is het bijna tijd voor uw volgende dosis? Neem dan de gemiste dosis helemaal niet in en ga verder met uw voorgeschreven doseringsschema.

Neem de gemiste dosis alleen in zodra u eraan denkt en als er genoeg tijd is voor uw volgende dosis.

Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan altijd contact op met uw arts of apotheker.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Als u opeens stopt met het innemen van dit geneesmiddel, kunt u opnieuw last krijgen van de klachten die u had voordat u met de behandeling begon. Neem altijd contact op met uw arts als u erover denkt om te stoppen met het innemen van colchicine.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop met het innemen van Colchicine AGEPHA Pharma en neem meteen contact op met een arts of de dichtstbijzijnde afdeling spoedeisende hulp van een ziekenhuis als u de volgende bijwerkingen krijgt.

Klachten van overdosering of erge vergiftiging

Heeft u erge last van diarree of houdt de diarree niet op, bent u misselijk, moet u overgeven of heeft u buikpijn? Dan kan dit een teken zijn van een overdosis colchicine. Dat kan ernstige of levensbedreigende gevolgen hebben.

Spierproblemen

Spierpijn, gevoeligheid of zwakte, vooral als u zich ook niet lekker voelt, koorts heeft of donkere of roodbruine plas opmerkt. Dit kunnen tekenen zijn van rabdomyolyse (een ziekte met erge afbraak van spieren die kan leiden tot nierschade).

Spierpijn, gevoeligheid of zwakte – zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1 000 gebruikers voorkomen)

Rabdomyolyse - niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bloedziekten

Tekenen zoals ongebruikelijke blauwe plekken of bloedingen, vaak infecties krijgen met koorts, keelpijn of mondzweren, ongebruikelijk moe zijn, bleke huid of kortademig zijn. Dit kunnen tekenen zijn van ernstige problemen met het bloed, zoals lage hoeveelheden bloedcellen (waaronder leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, pancytopenie of andere beenmergziekten).

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Andere bijwerkingen

Vertel het aan uw arts, apotheker of verpleegkundige als u één of meer van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- diarree
- misselijk zijn

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- overgeven
- pijn of vervelend gevoel in de buik

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- longinfectie (pneumonie)
- verhoogde hoeveelheid leverenzymen (transaminasen)
- bloeding in de schedel (intracraniale bloeding)

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op 1 000 gebruikers):

- spierpijn (myalgie)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- spierziekte (myopathie)
- ernstige spierschade (rabdomyolyse)
- lage hoeveelheden bloedcellen (waaronder neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie)
- beenmergdepressie (het lichaam maakt te weinig bloedcellen)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [Aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staan een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is colchicine. Elke tablet bevat 0,5 mg colchicine.
- De andere hulpstoffen in dit middel zijn gelatine, lactosemonohydraat, magnesiumstearaat, aardappelzetmeel en talk.

Hoe ziet Colchicine AGEPHA Pharma eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Colchicine AGEPHA Pharma-tabletten zijn witte tot lichtgele, ronde, aan beide kanten bolle tabletten met de opdruk 'L1' aan de ene kant en niets aan de andere kant (diameter ongeveer 6,0 mm en dikte ongeveer 3,1 mm) verpakt in een blisterverpakking van Alu/PVC (30 tabletten).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

AGEPHA Pharma s.r.o.
Diaľničná cesta 5
903 01 Senec
Slowakije

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.