

Colchicin „Agepha“-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 0,372 mg Colchicin.

Sonstiger Bestandteil: 1 Tablette enthält 49 mg Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Weiß bis blass-gelbliche Tabletten ohne Bruchrille.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Colchicin „Agepha“ wird angewendet bei Erwachsenen.

Zur Behandlung von akutem Gichtanfall, zur Kurzzeitprophylaxe zu Beginn einer antihyperurikämischen Therapie.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Akuter Gichtanfall: initial 2-3 Tabletten, gefolgt von bis zu 2 Tabletten alle 2-3 Stunden bis zu einer Maximaldosis von 6 mg (15-16 Tabletten) bis zum Nachlassen der Schmerzen oder dem Eintreten von gastrointestinalen Beschwerden.

Eine eventuelle Wiederholungsbehandlung darf erst nach 3 Tagen erfolgen.

Kurzzeitprophylaxe: bis zu 3 mal täglich 1 Tablette.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Bei milder bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (Creatinin-Clearance 10-50ml/min) ist die Dosis ist zu reduzieren oder die Dosisintervalle sind entsprechend zu verlängern. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance <10-ml/min) ist Colchicin kontraindiziert (siehe 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Therapie sorgfältig zu überwachen. Bei schwerer Leberinsuffizienz ist Colchicin kontraindiziert (siehe 4.3).

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Mit besondere Vorsicht anzuwenden. Gegebenenfalls ist die Dosis herabzusetzen oder es sind die Dosisintervalle zu verlängern. Bei Patienten über 70 Jahren wird empfohlen, die Erhaltungs-/prophylaktische Dosis um 50% zu reduzieren.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen weswegen Colchicin in dieser Altersgruppe nicht empfohlen wird.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sind unzerkaut mit etwas Wasser einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Colchicin „Agepha“-Tabletten dürfen nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- bei Magen- und Darmerkrankungen,
- bei schweren Nierenerkrankungen (Kreatinin-clearance = 10 ml/min) oder Dialysepatienten
- bei schwerer Leberinsuffizienz,
- bei extrahepatischem Gallenwegsverschluß
- bei Blutbildungsstörungen und Anämien,
- während Schwangerschaft und Stillperiode.
- Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, die gleichzeitig mit einem P-Glycoprotein- oder starkem CYP3A4-Inhibitor behandelt werden (siehe 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Wirkstoff Colchicin hat eine geringe therapeutische Breite.

Besondere Vorsicht ist daher geboten bei Patienten mit Herzerkrankungen, mit reduziertem Allgemeinzustand, mit Einschränkungen der Nieren- und Leberfunktion, sowie älteren Patienten.

Während einer Therapie mit Colchicin ist das Blutbild regelmäßig zu kontrollieren. Beim Auftreten von Magen-Darm-Beschwerden sollte Colchicin abgesetzt oder die Dosis reduziert werden.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose- Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose- Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ciclosporin

Colchicin kann in Kombination mit Ciclosporin zu Myopathien (Muskelschmerzen und Muskelschwäche, Rhabdomyolyse, Dunkelfärbung des Urins sowie eine massiv erhöhte Creatinkinase- Aktivität) führen. Weitere Symptome einer Ciclosporin-Überdosierung (eingeschränkte Nierenfunktion, Leberfunktionsstörungen, gastrointestinale Störungen und (Poly)Neuropathien) können hinzukommen. Vermutlich wird die aktive biliäre Sekretion von Colchicin über P-Glycoprotein durch Ciclosporin inhibiert, was in erhöhten Colchicin-Plasmakonzentrationen resultiert. Ciclosporin-behandelte Patienten sollen daher nur nach strenger Nutzen/Risiko-Abwägung gleichzeitig Colchicin erhalten, gegebenenfalls auf Anzeichen verstärkter Toxizität hin überwacht, sowie über das Risiko einer Myopathie und deren Symptome aufgeklärt werden. Bei Verdacht auf eine Myopathie soll einer der beiden Arzneistoffe sofort abgesetzt werden. Eine eingeschränkte Nierenfunktion erhöht das Risiko für die Wechselwirkung mit Ciclosporin. Da die Inzidenz von Hyperurikämie und Gicht bei Ciclosporin- und Tacrolimus-behandelten Patienten hoch ist, erhalten sie häufig auch Colchicin.

Zu Tacrolimus liegen bislang keine Daten über eine Wechselwirkung mit Colchicin vor.

P-Glykoprotein- und starke CYP3A4-Hemmer

Da Colchicin ein Substrat sowohl für Cytochrom P450 Enzym CYP3A als auch für den Effluxtransporter P-Glykoprotein (Pgp) ist und eine sehr geringe therapeutische Breite hat (therapeutische Plasmakonzentrationen: 0,3-2,5 ng/ml; toxische Plasmakonzentrationen: ≥ 5 ng/ml), können P-Glykoprotein-Hemmer und starke CYP3A4-Hemmer Wechselwirkungen verursachen. Dazu gehören u.a.:

- Makrolidantibiotika (Clarithromycin, Erythromycin oder Telithromycin),
- Ritonavir, Atazanavir oder Indinavir,
- Ciclosporin,
- Ketoconazol oder Itraconazol,
- Verapamil,
- Chinidin.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Colchicin kann es durch die Hemmung von Pgp und/oder CYP3A zu erhöhter Colchicin-Konzentration und somit erhöhter Colchicin-Toxizität mit Symptomen wie Fieber, Erbrechen, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Myalgien und Blutbildschäden kommen. Wenn die gleichzeitige Behandlung mit Colchicin und einem dieser Medikamente nötig ist, soll die Colchicin-Dosierung vermindert und der Patient auf klinische Intoxikations-symptome sowie hämatologisch besonders sorgfältig überwacht werden.

Da Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz von dieser Wechselwirkung besonders gefährdet sind, dürfen diese nicht gleichzeitig mit P-glycoprotein- oder starken CYP3A4- Inhibitoren und Colchicin behandelt werden (siehe 4.3).

In Kombination mit Daptomycin ist das Risiko von einer Myopathie möglicherweise aufgrund von additiven pharmakodynamischen Effekten erhöht.

Cholesterin-Synthese-Hemmer können in Kombination mit Colchicin aufgrund von additiven pharmakodynamischen Wechselwirkungen sowie eventuell auch pharmakokinetischen Mechanismen zu einem erhöhtem Risiko von Myopathien und Rhabdomyolysen mit Nierenversagen führen. Symptome wie Muskel(Bein-)schwäche und -schmerzen, dunkler Urin sowie eine massiv um 10- bis 100-fach erhöhte Creatinkinase-Aktivität können auftreten. Die Myopathien sind einige Wochen bis Monate nach Beginn der Kombinationstherapie oder nach Dosiserhöhung des Statins sowie nach verstärkter Muskelanstrengung aufgetreten. Häufig hatten die betroffenen Patienten eine präexistente Niereninsuffizienz. Im Falle einer auftretenden Myopathie reichen Absetzen des Cholesterin-Synthese-Hemmers, Hydrierung und Diurese, sowie die Gabe von Glukokortikoiden im allgemeinen aus. In schweren Fällen kann eine Hämodialyse erforderlich sein.

Weiters können folgende Substanzen die Wirksamkeit von Colchicin verringern und/oder dessen Toxizität erhöhen: nichtsteroidale Antirheumatika (speziell Phenylbutazon), antineoplastische Medikamente, Diuretika (Ethacrynsäure, Furosemid, Thiazide, Triamteren, Bumetanid), Antihypertensiva (Diazoxid, Mecamylamin), Antihypoglykämika (Diazoxid), Antituberkulotika (Isoniazid, Pyrazinamid), Substanzen, die die Knochenmarksfunktion unterdrücken, Antikoagulantien und andere die Gerinnungsparameter beeinflussende Medikamente (Heparin etc.).

Alkohol, Grapefruitsaft

Alkohol kann, ebenso wie Grapefruit-Saft die Toxizität von Colchicin erhöhen.

Colchicin kann die Absorption von Vitamin B12 vermindern.

Interaktionen mit Labortests: Harntests auf Erythrocyten und Hämoglobin; Bluttests (AP- und GOT), Thrombozytenzahl.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Colchicin in der Schwangerschaft und Stillperiode ist kontraindiziert. Bei Frauen im gebärfähigem Alter muss vor der Behandlung eine bestehende Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Während und bis 3 Monate nach der Behandlung ist eine entsprechende Kontrazeption durchzuführen.

Fertilität

Tierklinische Studien wiesen auf eine Oligo- bzw. Azoospermie bei höheren Dosen hin.

Beim Menschen gilt diese Beobachtung bislang nicht als eindeutig erwiesen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Colchicin „Agepha“-Tabletten haben keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Folgende Häufigkeitsangaben werden verwendet:

Sehr häufig: >10%, Häufig: >1% - <10%, Gelegentlich: >0,1% - <1%, Selten: >0,01% - <0,1%, Sehr selten: $\leq 0,01\%$ einschließlich Einzelfälle.

Viele der genannten Nebenwirkungen resultieren aus Hyperinhibition der Mitose.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten kommt es während einer Langzeittherapie zur Knochenmarksdepression mit Agranulozytose, Thrombozytopenie und aplastischer Anämie.

Erkrankungen des Nervensystems

Selten kommt es bei Langzeittherapie zu Myoneuropathie, die sowohl Skelettmuskeln, als auch periphere Nerven betrifft. Diese Nebenwirkungen treten gewöhnlich meist bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion auf (Dosisanpassungen sind empfehlenswert) und zeigen sich üblicherweise in proximaler Muskelschwäche, die immer mit erhöhten Creatinkinase-Konzentrationen im Blutserum einhergeht. Therapieabbruch führt innerhalb weniger Wochen zum Nachlassen dieser Symptome. Der Rückgang der Polyneuropathien erfolgt allerdings langsam.

Es wurde auch über Einzelfälle von Myopathien bei Patienten mit normaler Nierenfunktion berichtet.

Weiters können Riechstörungen (Hyposmie und Anosmie) auftreten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig kommt es bei Patienten, welche die volle therapeutische Dosis zur Vorbeugung eines akuten Gichtanfalles nehmen, zu verstärkter Peristaltik, abdominalen Krämpfen und Schmerzen, wässrigen Diarrhoen, Übelkeit und/oder Erbrechen. Diese Nebenwirkungen sind meist die ersten Anzeichen der Toxizität von Colchicin und ein Hinweis, dass die Therapie mit Colchicin entweder abgebrochen oder eine Dosisreduktion vorgenommen werden muß.

Höhere Dosen können gastrointestinale Blutungen verursachen.

Affektionen der Leber und Gallenblase

Höhere Dosen können zu hepatischen Schäden und allergischer Cholestase führen.

Erkrankungen der Haut und Unterhautzellgewebes

Selten kommt es bei Langzeittherapie zu Hautausschlägen, Alopezie, Purpura und Nagelwachstumsstörungen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten kommt es bei Langzeittherapie zu Myopathie. Siehe auch „Erkrankungen des Nervensystems“.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Höhere Dosen können zu renalen Schäden führen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Es kann zu verminderter Anzahl von Spermien und/oder Fehlen von Samenzellen im Ejakulat kommen.

4.9 Überdosierung

Nach einer Latenzzeit von 2 bis 6 Stunden kann es zu Brennen und Kratzen in Mund, Rachen sowie der Haut, Schluckbeschwerden, Übelkeit, häufigem und heftigem Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfällen kommen. Die Durchfälle können heftig und blutig sein und mit Gefäßschäden oder paralytischem Ileus verbunden sein, was letztendlich zu Dehydratation, Hypotension und Schock führen kann.

Symptome einer Überdosierung können sogar noch nach bis zu 7 Tagen auftreten und zeigen sich in Form von Verwirrung, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Atemnot, Hyperpyrexie und Knochenmarksdepression. Dies kann in schweren Fällen in ein Multiorganversagen übergehen, mit Zeichen der ZNS-Toxizität (Verwirrung, Delirium, manchmal Koma), Knochenmarksdepression, hepatozellulärer Schädigung, Muskelschäden, Neuropathie, Atemnot, Myokardfunktionsstörungen und akutes Nierenversagen.

Auch von einer toxischen epidermalen Nekrolyse wurde berichtet.

Der Tod kann eintreten durch Atemdepression, Herz-Kreislauf-Versagen oder Knochenmarksdepression.

Tod kann nach jeder Überdosis, insbesondere aber nach einer Aufnahme von mehr als 40 mg auftreten. Laut Literatur können aber auch beträchtlich niedrigere Dosen (ab 7 mg) tödlich sein.

Bei überlebenden Patienten können nach ungefähr 10 Tagen Alopezie, Rebound-Leukozytose und Stomatitis auftreten.

Therapie der Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung oder akuten Vergiftung sollte der Patient sorgfältig über einige Zeit beobachtet werden, da die Symptome verzögert auftreten können.

Eine Magenspülung kann bei erwachsenen Patienten innerhalb einer Stunde nach der akuten Vergiftung durchgeführt werden. Mehrere Dosen Aktivkohle können (vorausgesetzt der Patient erbricht noch nicht) Erwachsenen und Kindern, die mehr als 300mg Colchicin eingenommen haben, verabreicht werden.

Die Behandlung ist symptomatisch (Kontrolle der Atemfunktion, Erhaltung des Blutdruckes, der Blutzirkulation, des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichtes, Behandlung von Krämpfen und Spasmen).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gichtmittel ohne Effekt auf den Harnsäuremetabolismus, ATC-Code: M04AC.

Colchicin ist ein toxischer Sekundärmetabolit aus der Wurzel der Herbstzeitlose. Abgesehen von der Wirkung als Spindelgift in der Mitose hemmt Colchicin die neutrophile Motilität und Aktivität und entfaltet dadurch einen anti-inflammatorischen Effekt. Colchicin hemmt auch die Ablagerung von Harnsäurekristallen, welche bei niedrigem pH-Wert im Gewebe begünstigt ist. Möglicherweise hemmt es die Oxidation von Glucose und folglich die Milchsäureproduktion in Leukozyten. Aufgrund seiner hemmenden Wirkung auf die Ablagerung von Harnsäurekristallen ist es ein Mittel zur Behandlung von akutem Gichtanfall, lindert dabei Schmerzen und hat auch vorbeugende Effekte (Verringerung der Anfallshäufigkeit). Die Anwendung bei einem Anfall sollte möglichst früh und in angemessener Dosierung erfolgen. Colchicin hat keinen Einfluss auf den Harnsäureblutspiegel.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Colchicin wird im Magen-Darm-Trakt aufgenommen und erreicht nach oraler Gabe in 2 Stunden die maximale Blutkonzentration. Es hat eine absolute Bioverfügbarkeit von ca. 45%.

Distribution

Hohe Konzentrationen finden sich auch in der Niere, Leber und Milz.

Metabolisation

Es wird teilweise in der Leber deacetyliert (über das Cytochrom-Isoenzym CYP3A4) in zwei primäre und einen sekundären Metaboliten, deren Konzentrationen im Plasma jedoch sehr gering sind.

Elimination

Das unveränderte Colchicin und seine Metaboliten werden mit der Galle ausgeschieden und intestinal reabsorbiert. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend über den Stuhl und nur zu 10 – 20% über die Niere. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt im Durchschnitt ungefähr 28 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kartoffelstärke, Lactose, Talcum, Stearinsäure, Gelatine.

6.2 Inkompatibilitäten Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die

Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blistersreifen aus PVC mit Aluminiumfolie.

1 Packung enthält einen Blistersreifen mit 10 Stück Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung: Anstalt zur gewerblichen Produktion von Heilmitteln und Arzneiwaren (Agepha), Söding.

8. Zulassungsnummer: 6.526

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung: 30. Juli 1951.

10. Stand der Information: Dezember 2011.

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.