

**Wichtiger Warnhinweis!**

*Aufgrund der geringen therapeutischen Breite von Colchicin darf die empfohlene Maximaldosis nicht überschritten werden. Eine Überdosierung, auch durch Nichtbeachtung von Wechselwirkungen, kann zu einer lebensbedrohlichen, sehr schmerzhaften und irreversiblen Vergiftung mit tödlichem Ausgang führen. Siehe Abschnitte 4.4, 4.5, 4.8 und 4.9 dieser Fachinformation.*

*Das Arzneimittel muss vor und nach der Anwendung für andere Personen unzugänglich aufbewahrt werden.*

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Colctab 0,5 mg Tabletten

Colctab 1 mg Tabletten

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

*Colctab 0,5 mg Tabletten*

1 Tablette enthält 0,5 mg Colchicin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 24,5 mg Lactose (als Monohydrat) und 10 mg Saccharose.

*Colctab 1 mg Tabletten*

1 Tablette enthält 1 mg Colchicin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 49 mg Lactose (als Monohydrat) und 20 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

*Colctab 0,5 mg Tabletten*

Weißliche (weiße – gelbliche), runde, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 4,7 mm und einer Dicke von ca. 2 mm.

*Colctab 1 mg Tabletten*

Weißliche (weiße – gelbliche), runde, bikonvexe Tabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite, einem Durchmesser von 6 mm und einer Dicke von ca. 2,4 mm. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1. Anwendungsgebiete**

*Erwachsene*

- Akute Gichtanfälle
- Zur Prophylaxe eines Gichtanfalls zu Beginn einer antihyperurikämischen Therapie
- Als Primärbehandlung einer akuten oder rezidivierenden Pericarditis als Ergänzung zu nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR)

*Erwachsene, Kinder und Jugendliche*

- Familiäres Mittelmeerfieber (FMF) zur Anfallsprophylaxe und Vorbeugung von Amyloidose

## 4.2. Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

#### *Akute Gichtanfälle:*

So früh wie möglich (innerhalb von 12 Stunden nach Anfallsbeginn): 1 mg Colchicin, gefolgt von 0,5 mg Colchicin nach einer Stunde. Danach soll 12 Stunden lang keine weitere Dosis eingenommen werden.

Bei Bedarf kann die Behandlung mit einer Maximaldosis von 0,5 mg Colchicin alle 8 Stunden fortgesetzt werden.

Die Behandlung wird beendet, sobald die Symptome gelindert sind oder insgesamt 6 mg Colchicin eingenommen wurden. Pro Behandlungszyklus sind nie mehr als 6 mg Colchicin einzunehmen.

Nach Beendigung eines Behandlungszyklus erfolgt für mindestens 3 Tage (72 Stunden) keine weitere Behandlung.

Bei Durchfall oder Erbrechen muss die Behandlung sofort abgebrochen werden, da dies die ersten Anzeichen einer Intoxikation sein könnten.

Nach Beendigung eines Behandlungszyklus kann die Behandlung mit 0,5 mg Colchicin oder 1 mg Colchicin täglich (Prophylaxedosis) fortgesetzt werden.

#### *Prophylaxe eines Gichtanfalls zu Beginn einer antihyperurikämischen Therapie:*

0,5 bis 1 mg Colchicin pro Tag für maximal 6 Monate.

#### *Besondere Patientengruppen*

Es hat sich gezeigt, dass die gleichzeitige Behandlung mit Colchicin und verschiedenen Arzneimitteln, hauptsächlich Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) oder P-Glykoprotein- (P-gp-) Hemmern, das Risiko für eine Colchicintoxizität erhöht. Wenn ein Patient gleichzeitig mit einem mäßigen oder starken CYP3A4- oder mit einem P-Glykoprotein-Hemmer behandelt wurde, muss die empfohlene Maximaldosis des oralen Colchicins reduziert und der Patient sorgfältig hinsichtlich Nebenwirkungen von Colchicin überwacht werden.

#### *Patienten mit Nierenfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist die Dosis zu reduzieren (auf 0,5 mg pro Tag) oder die Dosisintervalle sind entsprechend zu verlängern. Diese Patientengruppe ist sorgfältig hinsichtlich Nebenwirkungen von Colchicin zu überwachen. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist Colchicin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Patienten mit Leberfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen ist die Dosis zu reduzieren (auf 0,5 mg pro Tag) oder die Dosisintervalle sind entsprechend zu verlängern. Diese Patientengruppe ist sorgfältig hinsichtlich Nebenwirkungen von Colchicin zu überwachen. Bei schwerer Leberfunktionsstörung ist Colchicin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Ältere Patienten (ab 65 Jahren)*

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

#### *Behandlung einer akuten Pericarditis (als Ergänzung zu NSAR):*

Die empfohlene Dosis beträgt bei einem Körpergewicht von mehr als 70 kg 0,5 mg Colchicin zweimal täglich für mindestens 3 Monate. Bei einem Körpergewicht von  $\leq 70$  kg oder wenn höhere Dosen nicht vertragen werden, beträgt die empfohlene Dosis 0,5 mg Colchicin einmal

täglich für mindestens 3 Monate. Es ist eine Dosisanpassung entsprechend dem Allgemeinzustand bzw. der Leber- und Nierenfunktion des Patienten vorzunehmen.

#### *Behandlung einer rezidivierenden Pericarditis (als Ergänzung zu NSAR):*

Die empfohlene Dosis beträgt bei einem Körpergewicht von mehr als 70 kg 0,5 mg Colchicin zweimal täglich für mindestens 6 Monate. Bei einem Körpergewicht von  $\leq 70$  kg oder wenn höhere Dosen nicht vertragen werden, beträgt die empfohlene Dosis 0,5 mg Colchicin einmal täglich für mindestens 6 Monate. Es ist eine Dosisanpassung entsprechend dem Allgemeinzustand bzw. der Leber- und Nierenfunktion des Patienten vorzunehmen.

#### *Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)*

Die folgenden Tagesdosen können als Einzeldosis oder zweimal täglich (bei Dosen von mehr als 1 mg/Tag) eingenommen werden.

#### *Erwachsene*

Die empfohlene Dosis beträgt 1-3 mg/Tag.

Um die Erkrankung bei Patienten zu behandeln, die klinisch nicht auf die Standarddosis ansprechen, muss die Colchicin-Dosis schrittweise bis auf maximal 3 mg/Tag erhöht werden. Jede Erhöhung der Tagesdosis muss engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden.

Eine sorgfältige Überwachung ist auch bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion erforderlich. Für diese Patienten muss die Anfangsdosis um 50% (z. B.  $\leq 1$  mg/Tag) reduziert werden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Bei Kindern und Jugendlichen darf Colchicin nur unter Aufsicht eines Facharztes mit den erforderlichen Kenntnissen und Erfahrungen angewendet werden.

Die empfohlene Anfangsdosis ist altersabhängig:

- 0,5 mg/Tag bei Kindern unter 5 Jahren
- 1 mg/Tag bei Kindern zwischen 5 und 10 Jahren
- 1,5 mg/Tag bei Kindern über 10 Jahren und Jugendlichen

Um die Erkrankung bei Patienten zu behandeln, die klinisch nicht auf die Standarddosis ansprechen, muss die Dosierung von Colchicin schrittweise (0,25 mg pro Schritt) auf höchstens 2 mg/Tag erhöht werden. Jede Erhöhung der Tagesdosis muss engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden.

Bei Kindern und Jugendlichen mit Amyloidnephropathie können höhere Tagesdosen von bis zu 2 mg/Tag erforderlich sein.

Coltab Tabletten stehen in Form von Tabletten zu 0,5 mg und 1 mg zur Verfügung. Die Coltab 1 mg Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Wenn 0,25 mg Dosen erforderlich sind, z. B. um die Erkrankung bei Patienten zu behandeln, die klinisch nicht auf die Standarddosis ansprechen, sind Coltab 0,5 mg- und 1 mg-Tabletten nicht geeignet.

#### *Besondere Patientengruppen*

Es hat sich gezeigt, dass die gleichzeitige Behandlung mit Colchicin und verschiedenen Arzneimitteln, hauptsächlich Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) oder P-Glykoprotein- (P-gp-) Hemmern, das Risiko für eine Colchicintoxizität erhöht. Wenn ein Patient gleichzeitig mit einem mäßigen oder starken CYP3A4-Hemmer oder mit einem P-Glykoprotein-Hemmer behandelt wurde, muss die empfohlene Maximaldosis des oralen Colchicins reduziert und der Patient sorgfältig hinsichtlich Nebenwirkungen von Colchicin überwacht werden.

#### *Patienten mit Nierenfunktionsstörung*

Bei leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist die Anfangsdosis um 50 % zu reduzieren (z. B.  $\leq 1$  mg/Tag) und die Patienten sind sorgfältig hinsichtlich Nebenwirkungen von Colchicin zu überwachen. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist Colchicin kontraindiziert (siehe

Abschnitt 4.3).

#### *Patienten mit Leberfunktionsstörung*

Bei leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ist die Anfangsdosis um 50 % zu reduzieren (z. B.  $\leq 1$  mg/Tag) und die Patienten sind sorgfältig hinsichtlich Nebenwirkungen von Colchicin zu überwachen. Bei schwerer Leberfunktionsstörung ist Colchicin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sind unzerkaut mit reichlich Wasser einzunehmen.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance  $< 10$  ml/min)
- Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung
- Patienten mit Blutdyskrasie
- Schwangerschaft und Stillzeit, ausgenommen familiäres Mittelmeerfieber (siehe Abschnitt 4.6)
- Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, die gleichzeitig mit einem P-Glycoprotein- oder starkem CYP3A4-Inhibitor behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5)

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Colchicin ist potenziell toxisch. Es ist daher wichtig, dass die von einem Arzt mit den erforderlichen Kenntnissen und Erfahrungen verschriebene Dosis nicht überschritten wird.

Der Wirkstoff Colchicin hat eine geringe therapeutische Breite. Beim Auftreten von toxischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchkrämpfen und -schmerzen, verstärkter Darmtätigkeit oder Diarrhö muss die Behandlung abgebrochen werden.

Wenn Patienten Anzeichen oder Symptome entwickeln, die auf eine Blutzell dyskrasie hindeuten, wie Fieber, Stomatitis, Halsschmerzen, länger anhaltende Blutungen, Blutergüsse oder Hauterkrankungen, muss die Behandlung mit Colchicin umgehend abgebrochen und eine vollständige hämatologische Untersuchung durchgeführt werden.

Vorsicht ist geboten im Fall von:

- Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
- kardiovaskulären Erkrankungen
- gastrointestinalen Erkrankungen
- älteren und geschwächten Patienten
- Patienten mit Anomalien des Blutbilds

Colchicin kann eine schwere Knochenmarkdepression (Agranulozytose, aplastische Anämie, Thrombozytopenie) hervorrufen. Die Veränderung des Blutbilds kann allmählich oder sehr plötzlich eintreten. Vor allem eine aplastische Anämie hat eine hohe Mortalitätsrate. Regelmäßige Kontrollen des Blutbilds sind unbedingt erforderlich. Wenn Anomalien der Haut (Petechien) auftreten, muss das Blutbild sofort kontrolliert werden.

Makrolidantibiotika, CYP3A4-Hemmer, Ciclosporin, HIV-Proteasehemmer, Calciumkanalblocker (Verapamil und Diltiazem), und Cholesterin-Synthese-Hemmer können klinisch signifikante Wechselwirkungen verursachen, die zu einer Colchicin-induzierten Toxizität führen können (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung mit P-gp-Hemmern und/oder starken CYP3A4-Hemmern erhöht die Exposition mit Colchicin; dies kann zu einer Colchicin-induzierten Toxizität bis hin zu Todesfällen führen. Wenn bei Patienten mit normaler Nieren- und/oder Leberfunktion die Behandlung mit einem P-gp-Hemmer oder einem starken CYP3A4-Hemmer angezeigt ist, wird eine Reduktion der Colchicin-Dosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Diese Patienten sind sorgfältig hinsichtlich Nebenwirkungen von Colchicin zu überwachen. Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen ist eine gemeinsame Anwendung von Colchicin und P-gp-Hemmern und/oder starken CYP3A4-Hemmern zu vermeiden, da es schwierig sein kann, die systemische Exposition mit Colchicin vorherzusagen und zu kontrollieren.

In Ausnahmefällen, in denen die Fortsetzung der Behandlung mit Colchicin zu Beginn der Behandlung mit P-gp-Hemmern und/oder starken CYP3A4-Hemmern trotz des potenziellen Risikos einer Überdosierung als vorteilhaft erachtet wird, sind signifikante Reduktionen der Colchicin-Dosis und eine sorgfältige klinische Überwachung durchzuführen.

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

Dieses Arzneimittel enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose- / Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Die langfristige Einnahme von Colchicin kann mit einem Vitamin B12-Mangel einhergehen.

*Wenn Colchicin zur Behandlung einer Pericarditis, akuter Gicht oder zur Prävention eines Gichtanfalls während der Einleitung einer Harnsäure-senkenden Therapie angewendet wird*

Die Patienten müssen gründlich über das potenzielle Risiko bei einer möglichen Schwangerschaft und über die Notwendigkeit einer wirksamen Kontrazeption informiert werden. Weibliche Patienten müssen während und für mindestens drei Monate nach dem Ende der Colchicin-Therapie eine wirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Aufgrund der Bedenken hinsichtlich einer potenziellen Schädigung der Spermien (siehe Abschnitt 5.3) dürfen männliche Patienten während und für mindestens sechs Monate nach dem Ende der Colchicin-Therapie kein Kind zeugen (siehe Abschnitt 4.6).

#### *Pädiatrische Patienten*

Für pädiatrische Patienten liegen keine Langzeitdaten zur Sicherheit vor. Die Anwendung von Colchicin bei Kindern und Jugendlichen ist für die Indikation Familiäres Mittelmeerfieber (FMF) angezeigt.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht oder kaum dokumentiert. Angesichts der Art der Nebenwirkungen ist jedoch Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Colctab und Arzneimitteln, die das Blutbild beeinflussen oder die Leber- und / oder Nierenfunktion beeinträchtigen können. Darüber hinaus können Substanzen wie Cimetidin und Tolbutamid den Metabolismus von Colchicin reduzieren und somit die Plasmaspiegel von Colchicin erhöhen.

### **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 ist einer der beiden Wirkstoffe sofort abzusetzen. 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 das Enzym CYP3A4 als auch für den Effluxtransporter P-Glykoprotein (P-gp) ist und eine sehr geringe therapeutische Breite hat, können P-Glykoprotein-Hemmer und starke CYP3A4-Hemmer Wechselwirkungen verursachen. Dazu gehören u. a.:

- Makrolidantibiotika (Clarithromycin, Azithromycin oder Telithromycin)
- HIV-Proteaseinhibitoren (Ritonavir, Atazanavir oder Indinavir)
- Ciclosporin
- Ketoconazol, Itraconazol oder Voriconazol
- Chinidin
- Amiodaron

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Colchicin kann es durch die Hemmung von P-gp und/oder CYP3A4 zu erhöhter Colchicin-Konzentration und somit erhöhter Colchicin-Toxizität (einschließlich Todesfällen) mit Symptomen wie Fieber, Erbrechen, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Myalgien und Blutbildschäden kommen. Wenn die gleichzeitige Behandlung mit Colchicin und einem dieser Arzneimittel nötig ist, ist die Colchicin-Dosierung zu vermindern (bei P-gp Hemmern und/oder starken CYP3A4 Hemmern idealerweise auf ein Viertel der Dosis) und der Patient auf klinische Intoxikationssymptome sowie hämatologisch besonders sorgfältig zu überwachen.

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

### **Mittelmäßige CYP3A4-Hemmer**

Vorsicht geboten ist bei gleichzeitiger Einnahme mit mittelmäßigen CYP3A4-Hemmern (Amprenavir, Aprepitant, die Calciumkanalblocker Verapamil und Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Fosamprenavir, Grapefruitsaft). Es wurden höhere Colchicinspiegel beobachtet, daher wird eine Dosisreduktion von Colchicin empfohlen. Bei gemeinsamer Anwendung mit einem mittelmäßigen CYP3A4-Hemmer wird eine Halbierung der Dosis empfohlen.

### **Cholesterin-Synthese-Hemmer/Statine**

Cholesterin-Synthese-Hemmer (insbesondere Simvastatin, Atorvastatin, Lovastatin, welche über Cytochrom P450 3A4 metabolisiert werden) können in Kombination mit Colchicin aufgrund von additiven pharmakodynamischen Wechselwirkungen sowie eventuell auch pharmakokinetischen Mechanismen zu einem erhöhten Risiko von Myopathien und Rhabdomyolysen mit Nierenversagen führen. Bei der gemeinsamen Anwendung von Colchicin mit einem Cholesterin-Synthese-Hemmer kann es sinnvoll sein, einen Cholesterin-Synthese-Hemmer wie Pravastatin oder Rosuvastatin auszuwählen, das diese nicht durch das CYP3A4-Enzym metabolisiert werden. 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 Anwendung von Glukokortikoiden im Allgemeinen aus. In schweren Fällen kann eine Hämodialyse erforderlich sein.

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist auch bei einer Kombination von Colchicin mit Fibraten oder Digoxin erhöht.

### **Grapefruitsaft**

Grapefruitsaft kann die Toxizität von Colchicin erhöhen.

### **Vitamin B12**

Es wurde gezeigt, dass Colchicin zu einer reversiblen Malabsorption von Vitamin B12

(Cyanocobalamin) führt, anscheinend aufgrund einer Veränderung der Funktion der Ileumschleimhaut.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### *Schwangerschaft und Stillzeit*

Die Anwendung von Colchicin ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor der Behandlung eine bestehende Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Während und bis 3 Monate nach der Behandlung ist eine entsprechende Kontrazeption durchzuführen. Wenn in diesem Zeitraum dennoch eine Schwangerschaft eintritt, muss eine genetische Beratung in Anspruch genommen werden.

##### *Wenn Colchicin zur Behandlung von FMF verwendet wird*

Eine moderate Datenmenge zu schwangeren Frauen mit FMF deutet nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder fetale/neonatale Toxizität von Colchicin hin. Da der Verlauf von FMF ohne Behandlung eine Schwangerschaft auch negativ beeinflussen kann, ist die Anwendung von Colchicin während der Schwangerschaft gegen das potenzielle Risiko abzuwägen, wenn ein klinischer Bedarf besteht. Bei stillenden Müttern mit FMF muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen abgebrochen oder auf die Therapie mit Colchicin verzichtet werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Behandlung für die Frau zu berücksichtigen sind.

##### *Fertilität*

Es kann zu einer Inhibition der Spermatogenese kommen (siehe auch Abschnitt 4.8). Männliche Patienten dürfen während und mindestens 6 Monate nach dem Ende der Colchicin-Therapie kein Kind zeugen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn in diesem Zeitraum dennoch eine Schwangerschaft eintritt, muss eine genetische Beratung in Anspruch genommen werden.

##### *Wenn Colchicin zur Behandlung von FMF verwendet wird*

Da der Verlauf von FMF ohne Behandlung auch zu Unfruchtbarkeit führen kann, ist die Anwendung von Colchicin gegen das potenzielle Risiko abzuwägen und eine Behandlung in Betracht zu ziehen, wenn ein klinischer Bedarf besteht.

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

Coltab Tabletten haben keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen wurde gemäß MedDRA Konvention klassifiziert:

Sehr häufig:  $\geq 1/10$

Häufig:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Gelegentlich:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$

Selten:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$

Sehr selten:  $< 1/10.000$

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

##### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Sehr selten: Knochenmarksuppression mit Agranulozytose, Thrombozytopenie und aplastischer Anämie

##### *Erkrankungen des Nervensystems*

Selten: Neuritis, Neuropathie

##### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Häufig: Abdominalschmerz und -krämpfe, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe

Nicht bekannt: gastrointestinale Blutungen

#### *Leber- und Gallenerkrankungen*

Nicht bekannt: Lebertoxizität

#### *Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

Gelegentlich: renale Schäden

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Selten: Hautausschläge und Alopezie

#### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

Selten: Myopathie, Rhabdomyolyse

#### *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*

Selten: Inhibition der Spermatogenese

### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 Wien

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Colchicin hat eine geringe therapeutische Breite und ist bei Überdosierung extrem toxisch. Patienten mit besonderem Risiko für Intoxikationen sind Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Magen-Darm- oder Herzerkrankungen sowie Patienten mit hohem Alter.

Nach einer Überdosierung mit Colchicin müssen alle Patienten, auch wenn keine frühen Symptome einer Intoxikation vorliegen, sofort ärztlich untersucht werden.

#### *Symptome einer Colchicinintoxikation:*

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

Die zweite Phase mit lebensbedrohlichen Komplikationen entwickelt sich 24 bis 72 Stunden nach der Anwendung des Arzneimittels und Symptome einer Überdosierung können sogar noch bis zu 7 Tage nach Einnahme auftreten und zeigen sich in Form von Verwirrung, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Panzytopenie, Verbrauchskoagulopathie, 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, zunehmende periphere motorische und sensorische Neuropathie, Atemstillstand, Myokardfunktionsstörungen und akutem 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.

Als Folge einer Überdosierung können bei Patienten nach ungefähr einer Woche reversible Alopezie, Rebound-Leukozytose und Stomatitis auftreten.

#### *Therapie der Überdosierung:*

Es ist kein spezifisches Antidot verfügbar.

Es ist essentiell, den Patienten auf einer Intensivstation zu behandeln, die für eine Magenspülung und eine Duodenalaspiration ausgerüstet ist. Im Falle einer Überdosierung oder akuten Vergiftung ist der Patient sorgfältig über einige Zeit im Krankenhaus klinisch und biologisch zu überwachen, da die Symptome verzögert auftreten können.

Eine Magenspülung zur Beseitigung der Toxine kann bei erwachsenen Patienten innerhalb einer Stunde nach der akuten Vergiftung durchgeführt werden.

Die Anwendung von oraler Aktivkohle ist bei Erwachsenen, die mehr als 0,1 mg/kg Körpergewicht und bei Kindern, die jegliche Menge innerhalb einer Stunde vor Vorstellung, eingenommen haben in Erwägung zu ziehen.

Die Hämodialyse ist nicht wirksam (hohes scheinbares Verteilungsvolumen).

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gichtmittel, Gichtmittel ohne Effekt auf den Harnsäuremetabolismus ATC-Code: M04AC01.

#### *Wirkmechanismus*

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 hat möglichst früh zu erfolgen. Colchicin hat keinen Einfluss auf den Harnsäureblutspiegel.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### *Resorption*

Colchicin wird nach oraler Anwendung rasch absorbiert, und maximale Plasmakonzentrationen wurden zwischen 30 Minuten und 2 Stunden gefunden.

#### *Verteilung*

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

#### *Biotransformation*

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.

#### *Pädiatrische Patienten*

Es sind keine Daten zur Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen verfügbar.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Colchicin geht in die Muttermilch über.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion erhöht sich die Toxizität von Colchicin.

#### Reproduktionstoxizität

Colchicin verursacht in menschlichen Lymphozytenkulturen chromosomale Schäden. Ein Zusammenhang zwischen diesen Chromosomenschäden und einer teratogenen Wirkung beim Menschen ist nicht eindeutig belegt.

Es wurde gezeigt, dass Colchicin bei Tieren in klinisch relevanten Dosen teratogen ist und, dass durch Colchicin verursachte Störungen der Mikrotubuli-Bildung einen Einfluss auf Meiose und Mitose haben.

Das Risiko einer teratogenen Wirkung beim Menschen kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Nach subkutaner Verabreichung von Colchicin an männliche Kaninchen (1,5 und 3 mg/ca. 2 kg Körpergewicht, 2x wöchentlich) wurde eine Beeinträchtigung der Spermatogenese und Atrophie der Testes beobachtet. Die in diesen Studien verwendeten Dosen waren wesentlich höher als die für die Anwendung bei Patienten vorgesehene Dosis.

Nachkommen von trächtigen Ratten, denen an den Trächtigkeitstagen 18, 19 und 20 Colchicin in einer Dosis von 0,4 mg/kg KG injiziert worden war, zeigten eine Verringerung der Gehirngröße, eine Verringerung der neokortikalen Zellen und eine Verringerung der Breite des Corpus callosum. Diese anatomischen Veränderungen korrelierten mit Verhaltensänderungen.

#### Genotoxizität

Im bakteriellen Rückmutationstest (AMES-Test) war Colchicin negativ.

Colchicin war positiv im Chromosomen-Aberrations-Test mit kultivierten Ovarialzellen des chinesischen Hamsters sowie im In-vitro-Maus-Lymphomtest und im In-vivo-Maus-Mikrokerntest. Diese Ergebnisse stehen im Zusammenhang mit der Wirkung von Colchicin auf die mitotische Spindel.

#### Karzinogenität

Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien mit Colchicin durchgeführt. Aufgrund des Potenzials von Colchicin, aneuploide Zellen (Zellen mit einer ungleichen Anzahl von Chromosomen) zu produzieren, besteht theoretisch ein erhöhtes Malignitätsrisiko.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat

Saccharose

Gummi arabicum

Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Bewahren sie die Blisterpackung im Umkarton auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/Aluminium-Blisterpackungen in einem Umkarton

Packungen mit 10, 20, 30 und 60 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Kwizda Pharma GmbH  
Effingergasse 21  
1160 Wien

### **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Colctab 0,5 mg Tabletten:

Colctab 1 mg Tabletten: 136766

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Colctab 0,5 mg Tabletten:

Datum der Erteilung der Zulassung:

Colctab 1 mg Tabletten:

Datum der Erteilung der Zulassung: 09.02.2016

Datum der Verlängerung der Zulassung: 16.06.2020

### **10. STAND DER INFORMATION:**

08/2022

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.