

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Colxi 0,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 0,5 mg Colchicin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält: 104,62 mg Sucrose, 2,99 mg Maltodextrin, 1,81 mg Invertzucker-sirup

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Blau-grüne, runde bikonvexe Filmtablette (ca. 6,4 × 3,3 mm) mit durchsichtigem bis weißlichem Überzug, mit der Prägung „P“ auf der einen Seite und „05“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Prophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt (MI) zusätzlich zu Standardtherapien.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vor der Einleitung von Colxi sind eine Überprüfung von Begleitmedikationen und eine Bewertung der Nieren- und Leberfunktion durchzuführen.

Dosierung

Erwachsene:

Die empfohlene Dosis beträgt 0,5 mg (1 Tablette) einmal täglich. Bei Patienten mit bestätigter koronarer Herzerkrankung wird die Behandlung innerhalb von 3 Tagen, spätestens jedoch 30 Tage nach einem Myokardinfarkt eingeleitet. Die Höchstdosis ist 0,5 mg täglich.

Dauer der Behandlung: Die COLCOT-Studie lieferte den Nachweis für die sichere Anwendung von Colxi über einen Zeitraum von 2 Jahren (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten:

Daten aus klinischen Studien und praktische Erfahrungen legen nahe, dass die Anwendung bei dieser Patientengruppe mit Unterschieden in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit einhergeht. Aufgrund der erhöhten Inzidenz von verminderter Nierenfunktion bei älteren Patienten und der höheren Inzidenz anderer Komorbiditäten bei älteren Patienten, die andere Medikationen benötigen, ist Colxi bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht anzuwenden.

Kinder und Jugendliche:

Es gibt im Anwendungsgebiet der Prophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt keinen relevanten Nutzen von Colxi bei Kindern und Jugendlichen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:

Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind sorgfältig hinsichtlich Nebenwirkungen von Colchicin zu überwachen (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit Nierenfunktionsstörung gleich welchen Grades dürfen Colxi nicht zusammen mit starken P-gp-Hemmern oder starken CYP3A4-Hemmern erhalten. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist Colxi kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen:

Patienten mit Leberfunktionsstörung sind sorgfältig hinsichtlich Nebenwirkungen von Colchicin zu überwachen (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit Leberfunktionsstörung gleich welchen Grades dürfen Colxi nicht zusammen mit starken P-gp-Hemmern oder starken CYP3A4-Hemmern erhalten. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist Colxi kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Colxi kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tabletten müssen unzerkaut mit einem Glas Wasser geschluckt werden.

Falls eine Dosis ausgelassen wird, muss diese eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt. Bei Auslassen einer Dosis Colxi darf jedoch die Dosis bei der nächsten Einnahme nicht verdoppelt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min)
- schwere Leberfunktionsstörung
- Blutdyskrasie
- gleichzeitige Behandlung mit starken P-Glykoprotein-Inhibitoren oder starken CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wichtiger Warnhinweis

Colchicin hat einen geringen therapeutischen Index und ist daher mit einem signifikanten Risiko einer schweren Überdosierung verbunden. Die empfohlene Höchstdosis darf nicht überschritten werden. Die anfänglichen klinischen Symptome solch einer Überdosierung umfassen gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall, Übelkeit und Erbrechen. In Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosis besteht das Potenzial für anschließendes Multiorganversagen, das verschiedene Systeme betrifft, einschließlich des respiratorischen, kardiovaskulären, hämatologischen und neurologischen Systems. Die Patienten müssen auf diese Anzeichen einer potenziellen Überdosierung hingewiesen werden, die auch bei Nichtbeachtung von Wechselwirkungen auftreten können. In diesem Fall ist eine Verringerung der Dosis oder die Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen. Siehe Abschnitte 4.4, 4.5, 4.8 und 4.9 dieser Fachinformation.

Das Arzneimittel muss vor und nach dem Gebrauch für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden.

Herz-Kreislauf-System

Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Colchicin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der New York Heart Association-Klasse III–IV und einer linksventrikulären Auswurfraction unter 35 % (NYHA III–IV, LVEF < 35 %) vor. Informationen über andere Patientengruppen, die von der Teilnahme an der COLCOT-Studie ausgeschlossen waren und für die keine klinischen Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen, siehe Abschnitt 5.1.

Gastrointestinaltrakt

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sind die häufigsten Nebenwirkungen von Colchicin. Diese sind oftmals die ersten Anzeichen einer Toxizität und können darauf hinweisen, dass die Behandlung unterbrochen werden muss. Diese Nebenwirkungen umfassen Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen sowie Bauchschmerzen und -krämpfe.

Patienten mit signifikanten Grunderkrankungen, z. B. entzündliche Darmerkrankungen, chronische Diarrhö usw. dürfen nicht mit Colxi behandelt werden.

Endokrines System und Stoffwechsel

Die gleichzeitige Anwendung von Colxi mit starken 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. Solch eine gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Colxi ist mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, bei denen andere Risikofaktoren für eine erhöhte systemische Colchicin-Exposition bestehen, beispielsweise bei mittelschwerer Nierenfunktionsstörung, mittelschwerer Leberfunktionsstörung oder älteren Patienten. Bei diesen Patienten ist eine gleichzeitige Anwendung von Colxi und mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Es wurde gezeigt, dass Colchicin zu einer reversiblen Malabsorption von Vitamin B12 führt (siehe Abschnitt 4.5).

Hämatologische Funktion

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Colchicin wurde über Myelosuppression, Leukopenie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie und aplastische Anämie berichtet. Regelmäßige Bluttests sind empfohlen, da eine längere Anwendung von Colchicin Blutdyskrasie verursachen kann.

Die Anwendung von Colxi bei Patienten mit vorbestehenden Blutdyskrasien ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Muskel-Skelett-System

Bei chronischer Behandlung für andere Indikationen (z. B. chronische Gicht) wurde über Colchicin-induzierte neuromuskuläre Toxizität und Rhabdomyolyse berichtet. Patienten mit Nierenfunktionsstörung und ältere Patienten, selbst diejenigen mit normaler Nieren- und Leberfunktion, haben ein erhöhtes Risiko. Die gleichzeitige Anwen-

Colxi 0,5 mg Filmdoubletten



derung von Statinen, einschließlich Atorvastatin, Rosuvastatin und Simvastatin, sowie von Gemfibrozil, Fenofibrat, Fenofibrinsäure oder Bezafibrat (alle mit Myotoxizität assoziiert) oder Ciclosporin und Colchicin kann die Entwicklung einer Myopathie potenzieren (siehe Abschnitt 4.5). Nach dem Absetzen von Colchicin klingen die Symptome in der Regel innerhalb von einer Woche oder mehreren Monaten ab.

Leberfunktion

Patienten mit Leberfunktionsstörung sind sorgfältig hinsichtlich Nebenwirkungen von Colchicin zu überwachen. Man weiß, dass Colchicin beim Menschen von der Leber metabolisiert wird, und es besteht ein Zusammenhang zwischen schwerer Leberfunktionsstörung und Colchicin-Toxizität. Die hepatische Clearance von Colchicin kann erheblich reduziert sein, und die Plasma-Halbwertszeit kann bei Patienten mit chronischer Leberfunktionsstörung verlängert sein (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die Anwendung von Colxi kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Colxi darf weder zusammen mit starken P-gp-Hemmern oder starken CYP3A4-Hemmern noch Patienten mit Leberfunktionsstörung verschrieben werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Bei diesen Patienten wurde bei Einnahme von Colchicin in therapeutischen Dosen über lebensbedrohliche und tödlich verlaufene Colchicin-Toxizität berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von mittelstarken CYP3A4-Hemmern und Colxi ist bei Patienten mit Risikofaktoren für eine erhöhte systemische Colchicin-Exposition, einschließlich mittelschwerer Leberfunktionsstörung, zu vermeiden.

Nierenfunktion

Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind sorgfältig hinsichtlich Nebenwirkungen von Colchicin zu überwachen. Man weiß, dass Colchicin über die Nieren ausgeschieden wird, und es besteht ein Zusammenhang zwischen schwerer Nierenfunktionsstörung und Colchicin-Toxizität. Die Clearance von Colchicin und den zugehörigen Metaboliten im Urin kann bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung verringert sein (siehe Abschnitt 5.2).

Vorsicht und regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion sind bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung geboten. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist die Anwendung von Colxi kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Colxi darf weder zusammen mit starken P-gp-Hemmern oder starken CYP3A4-Hemmern noch Patienten mit Nierenfunktionsstörung verschrieben werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von mittelstarken CYP3A4-Hemmern und Colxi ist bei Patienten mit Risikofaktoren für eine erhöhte systemische Colchicin-Exposition, einschließlich mittelschwerer Nierenfunktionsstörung, zu vermeiden.

Überempfindlichkeit

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose, Maltodextrin (Glucose) und Invertzucker. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intol-

leranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Gebärfähige Frauen / Kontrazeption bei Männern und Frauen

Angesichts des Wirkmechanismus von Colchicin (siehe Abschnitt 5.3) müssen gebärfähige Frauen während der Behandlung mit Colxi und mindestens einen Monat nach dem Behandlungsende eine hochwirksame Kontrazeptionsmethode anwenden. Männer dürfen während der Therapie mit Colxi und mindestens drei Monate nach der letzten Dosis kein Kind zeugen.

Andere Vorsichtsmaßnahmen

Daten aus klinischen Prüfungen zeigten bei mit Colchicin behandelten Patienten eine Tendenz für ein erhöhtes Risiko von Todesfällen nicht-kardiovaskulärer Ursache. Auch wenn kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Colchicin-Therapie und nicht-kardiovaskulärem Tod festgestellt wurde, ist bei mit Colchicin behandelten Patienten Vorsicht geboten, wenn diese chronische koronare Herzerkrankungen und Komorbiditäten, welche potenziellen Mortalitätsursachen zugrunde liegen können, haben. Der potenzielle Nutzen ist gegen Risiken abzuwägen und Patienten sind sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome einer Toxizität zu überwachen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Schwerwiegende Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Colxi mit starken 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. Solch eine gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.5, Tabelle 1).

Colxi ist in Bezug auf Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln nicht untersucht worden, jedoch liegen öffentlich zugängliche Daten und Informationen zu potenziellen Arzneimittelwechselwirkungen von Colchicin vor.

Colchicin ist ein Substrat des Effluxtransporters P-Glykoprotein (P-gp). Von den Cytochrom-P450-Enzymen war hauptsächlich CYP3A4 am Metabolismus von Colchicin beteiligt. Bei Anwendung von Colxi zusammen mit Arzneimitteln, die P-gp hemmen, welche zumeist auch CYP3A4 hemmen, sind erhöhte Colchicin-Konzentrationen wahrscheinlich.

Von ärztlicher Seite muss sichergestellt werden, dass die Patienten für die Behandlung mit Colxi geeignet sind, und dass auf Anzeichen und Symptome einer Toxizität im Zusammenhang mit einer erhöhten Colchicin-Exposition infolge einer Arzneimittelwechselwirkung geachtet wird. Anzeichen und Symptome einer Colchicin-Toxizität sind unverzüglich zu überprüfen. Bei Verdacht auf eine Toxizität ist in Betracht zu ziehen, die

Behandlung mit Colchicin zu unterbrechen oder abzusetzen.

Grundlage für die in Tabelle 1 aufgeführten Arzneimittel sind entweder Fallberichte oder Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen oder potenzielle Wechselwirkungen aufgrund des erwarteten Ausmaßes oder Schweregrads der Wechselwirkung (z. B. als kontraindiziert festgelegte).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Bei Verabreichung von Colxi zusammen mit Nahrungsmitteln zeigten die Ergebnisse einer Bioverfügbarkeitsstudie keine signifikanten Auswirkungen durch die Nahrung (siehe Abschnitt 5.2). Colxi kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten verabreicht werden.

Studiendaten zur potenziellen Wechselwirkung von Grapefruitsaft (ein mittelstarker CYP3A4-Hemmer) und Colchicin legen nahe, dass Grapefruitsaft die orale Bioverfügbarkeit von Colchicin erhöhen kann. Während der Einnahme von Colxi ist der Konsum von Grapefruits oder Grapefruitsaft zu vermeiden.

Wechselwirkungen mit Labortests

Es hat sich gezeigt, dass die Behandlung mit Colchicin Veränderungen von Labortestergebnissen bewirkt. Zu den Auswirkungen von potenziell klinischer Signifikanz gehören falsch-positive Testergebnisse für Erythrozyten- und Hämoglobinspiegel in diagnostischen Urintests sowie Beeinflussung der Reddy-Jenkins-Thorn-Methode bei der Bestimmung der 17-Hydroxykortikosteroid-Werte im Urin.

Wechselwirkung mit Vitamin B12

Bei Langzeitanwendung von Colchicin wurde eine reversible Malabsorption von Vitamin B12 beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen / Kontrazeption bei Männern und Frauen

Angesichts des Wirkmechanismus von Colchicin (siehe Abschnitt 5.3) müssen gebärfähige Frauen während der Behandlung mit Colxi und mindestens einen Monat nach dem Absetzen von Colxi eine wirksame Kontrazeption anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Männer dürfen während der Therapie mit Colxi und mindestens drei Monate nach dem Absetzen von Colxi kein Kind zeugen (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Colchicin bei Schwangeren mit ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung vor. Es ist zu beachten, dass Frauen mit vorbestehender atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung ein erhöhtes Risiko für Komplikationen während der Schwangerschaft haben. Anhand von Schwangerschaften bei Frauen, die wegen anderer Erkrankungen (hauptsächlich familiäres Mittelmeerfieber, FMF) mit Colchicin behandelt wurden, liegen relativ wenige Daten vor, die kein erhöhtes Risiko für Fehlgeburt oder Abort zeigen. Aufgrund des Wirkmechanismus von Colchicin und seltenen Einzelfällen von Trisomie 21 besteht jedoch bei Kindern, deren Eltern zum Zeit-

Tabelle 1 Bestätigte oder potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen

Gleichzeitig angewendete Arzneimittelklasse oder Lebensmittel	Festgestellte und voraussichtliche Wirkung	Klinische Anmerkung
Starke CYP3A4-Hemmer: Atazanavir, Clarithromycin, Darunavir/Ritonavir, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir/Ritonavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Tipranavir/Ritonavir	Signifikante Anstiege der Colchicin-Plasmaspiegel wurden beobachtet. Im Zusammenhang mit Clarithromycin, einem starken CYP3A4-Inhibitor, ist über Colchicin-Toxizität mit tödlichem Ausgang berichtet worden. Gleichmaßen werden signifikante Anstiege der Colchicin-Plasmaspiegel im Zusammenhang mit anderen CYP3A4-Inhibitoren erwartet.	Die gleichzeitige Anwendung von Colxi und starken CYP3A4-Hemmern ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Mittelstarke CYP3A4-Hemmer: Amprenavir, Aprepitant, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Fosamprenavir (Prodrug von Amprenavir), Grapefruitsaft, Verapamil	Signifikante Anstiege der Colchicin-Plasmakonzentration wurden beobachtet. Im Zusammenhang mit Wechselwirkungen mit Diltiazem und Verapamil wurde über neuromuskuläre Toxizität berichtet.	Der potenzielle Nutzen ist gegen Risiken abzuwägen und Patienten sind sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome einer Toxizität zu überwachen. Die gleichzeitige Anwendung von Colxi und mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit mittelschwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist zu vermeiden.
Starke P-gp-Hemmer: Ciclosporin, Ranolazin	Signifikante Anstiege der Colchicin-Plasmaspiegel wurden beobachtet. Im Zusammenhang mit Ciclosporin, einem P-gp-Inhibitor, ist über Colchicin-Toxizität mit tödlichem Ausgang berichtet worden. Gleichmaßen wird ein signifikanter Anstieg der Colchicin-Plasmaspiegel im Zusammenhang mit anderen P-gp-Inhibitoren erwartet.	Die gleichzeitige Anwendung von Colxi und starken P-gp-Hemmern ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
HMG-Co-A-Reduktase-Inhibitoren: Atorvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin	Pharmakokinetische und/oder pharmakodynamische Wechselwirkungen: Wenn ein Arzneimittel zu einer Langzeitbehandlung mit dem anderen hinzugefügt wurde, führte das zu Myopathien und Rhabdomyolysen (einschließlich Todesfällen).	Die Patienten sind sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome für Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche zu überwachen, insbesondere während der Ersttherapie. Durch Überwachung der CPK (Creatin-Phosphokinase) kann das Auftreten schwerer Myopathien nicht unbedingt verhindert werden.
Andere lipidsenkende Arzneimittel: Fibrate, Gemfibrozil		
Digitalisglykoside: Digoxin		

punkt der Empfängnis behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für Chromosomenanomalien. Das wurde allerdings in neueren Studien nicht bestätigt. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Colchicin passiert beim Menschen die Plazenta.

Colxi darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Colchicin aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Die über die Muttermilch aufgenommene Menge an Colchicin ist signifikant: Ein gestilltes Kind erhält bis zu 10 % der bei der Mutter angewendeten Dosis. Daten aus der Fachliteratur zeigen keine Nebenwirkungen bei insgesamt ca. 150 Kindern, die dem Wirkstoff während der Stillzeit ausgesetzt waren. Angesichts des Wirkmechanismus von Colchicin und der Tatsache, dass es in die Muttermilch übergeht, kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden.

Als Vorsichtsmaßnahme muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Colxi verzichtet werden soll/ die Behandlung mit Colxi zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien mit Colchicin haben Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aus Fallberichten und epidemiologischen Studien bei männlichen Versuchspersonen unter Colchicin-Therapie geht hervor, dass Unfruchtbarkeit aufgrund von Colchicin (z. B. Azoospermie) selten ist und reversibel sein kann. Der kausale Zusammenhang ist jedoch nicht eindeutig bestätigt.

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

Colxi hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sind die häufigsten Nebenwirkungen von Colchicin. Diese sind oftmals die ersten Anzeichen einer Toxizität und können darauf hinweisen, dass die Behandlung unterbrochen werden muss. Diese Nebenwirkungen umfassen Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen sowie Bauchschmerzen und -krämpfe.

Nach dem Inverkehrbringen beobachtete Nebenwirkungen

Die für Colxi nach dem Inverkehrbringen erfassten Daten sind begrenzt.

In der Vergangenheit wurde berichtet, dass die Anwendung von Colchicin neuromuskuläre Toxizität verursachte, die sich als Muskelschmerzen oder -schwäche äußerte (siehe Abschnitt 4.4). Zu den schwerwiegenden toxischen Manifestationen im Zusammenhang mit Colchicin gehören Myelosuppression, Verbrauchskoagulopathie und Beeinträchtigung der Nieren-, Leber-, Kreislauf- und Zentralnervensysteme. Diese Toxizitäten treten am häufigsten bei übermäßiger Anreicherung oder Überdosierung auf (siehe Abschnitt 4.9).

Die folgenden nach Organklasse und Häufigkeit aufgeführten unerwünschten Wirkungen wurden bei der Anwendung von Colchicin zur Langzeittherapie in anderen Indikationen gemeldet. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) und sehr selten ($< 1/10000$), einschließlich Einzelfällen. Diese Nebenwirkungen waren im Allgemeinen reversibel, wenn die Behandlung vorübergehend unterbrochen oder die Colchicin-Dosis reduziert wurde. Da diese Nebenwirkungen von einer Population unbestimmter Größe spontan gemeldet werden, ist es nicht immer möglich, deren Häufigkeit zuverlässig einzuschätzen bzw. einen kausalen Zusammenhang mit der Arzneimittelexposition herzustellen.

Colxi 0,5 mg Filtabletten



Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:

Selten: Alopezie, makulo-papulöser Ausschlag, Purpura, Ausschlag

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: abdominale Krämpfe, Laktoseunverträglichkeit, Erbrechen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Gelegentlich: Leukopenie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, aplastische Anämie

Leber- und Gallenerkrankungen:

Häufigkeit nicht bekannt: AST erhöht, ALT erhöht, Hepatotoxizität

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Gelegentlich: Myopathie, CPK erhöht, Myotonie, Muskelschwäche, Muskelschmerzen
Sehr selten: Rhabdomyolyse

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufigkeit nicht bekannt: Neuropathie, periphere Neuritis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Häufigkeit nicht bekannt: Azoospermie, Oligospermie

Fälle schwerwiegender Hautreaktionen, d. h. Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurden bei Anwendung von Colchicin beobachtet.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Colchicin hat eine geringe therapeutische Breite und ist bei Überdosierung extrem toxisch. Bei Erwachsenen und Kindern, die Colchicin aufgenommen haben, sind sowohl versehentliche als auch beabsichtigte Überdosierungen mit tödlichem Ausgang berichtet worden.

Colxi ist für Kinder unzugänglich aufzubewahren.

Unabhängig von der Art der Anwendung beträgt die Latenzzeit zwischen Überdosierung und Einsetzen von Symptomen meist 2 bis 12 Stunden. Todesfälle wurden bei einer Aufnahme von 7 mg gemeldet, wobei jedoch auch höhere Dosen ohne tödlichen Ausgang eingenommen wurden.

Die genaue Colchicin-Dosis, die eine signifikante Toxizität verursacht, ist nicht bekannt. Nach einer Colchicin-Überdosis – auch wenn keine frühen Symptome vorliegen – müssen

alle Patienten, unverzüglich ärztlich untersucht werden.

Symptome

Das erste Stadium einer akuten Colchicin-Toxizität beginnt in der Regel innerhalb von 24 Stunden nach der Aufnahme und umfasst gastrointestinale Symptome wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und signifikanten Flüssigkeitsverlust, der zu Hypovolämie führt. Es kann auch zu peripherer Leukozytose kommen.

Die zweite Phase mit lebensbedrohlichen Komplikationen entwickelt sich 24 bis 72 Stunden nach der Anwendung des Arzneimittels: Multiorganversagen, akutes Nierenversagen, Verwirrung, Koma, aufsteigende periphere motorische und sensorische Neuropathie, Myokard-Depression, Panzytopenie, Dysrhythmien, respiratorische Insuffizienz, Verbrauchskoagulopathie. Der Tod tritt normalerweise infolge einer Atemdepression und eines kardiovaskulären Kollapses ein. Wenn der Patient überlebt, kann die Genesung mit einer Rebound-Leukozytose und einer reversiblen Alopezie einhergehen, die etwa eine Woche nach der anfänglichen Aufnahme beginnen.

Behandlung

Es ist kein spezifisches Antidot verfügbar. Die Therapie ist sofort abzusetzen. Elimination des Toxins durch Magenspülung innerhalb einer Stunde nach akuter Vergiftung. Die Einnahme von Aktivkohle ist bei Erwachsenen, die mehr als 0,1 mg/kg Körpergewicht eingenommen haben, innerhalb einer Stunde nach der Vorstellung und bei Kindern, die jegliche Menge eingenommen haben, innerhalb einer Stunde nach der Vorstellung in Betracht zu ziehen. Hämodialyse zeigt keine Wirkung (hohes scheinbares Verteilungsvolumen). Engmaschige klinische und biologische Überwachung im Krankenhaus ist erforderlich.

Symptomatische und unterstützende Behandlung

Kontrolle der Atmung, Aufrechterhaltung von Blutdruck und Kreislauf, Korrektur eines Flüssigkeits- und Elektrolyt-Ungleichgewichtes. Die letale Dosis ist sehr unterschiedlich (7 – 65 mg als Einzeldosis), beträgt aber bei Erwachsenen im Allgemeinen etwa 20 mg.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Hinweis: Als Indikation für die Verringerung von atherothrombotischen Ereignissen ist Colchicin auch unter M04AC01 klassifiziert.

Wirkmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus von Colchicin bei der sekundären Prophylaxe von schweren kardiovaskulären Ereignissen ist nicht vollständig bekannt. Man weiß jedoch, dass Colchicin die Funktionen des Zytoskeletts durch Hemmung der β -Tubulin-Polymerisation in Mikrotubuli beeinträchtigt und folglich die Aktivierung, Degranulation und Migration

von Neutrophilen verhindert. Es gibt Hinweise dafür, dass Colchicin auch den intrazellulären Aufbau des Inflammasom-Komplexes in Neutrophilen und Monozyten stören kann, der die Aktivierung von Interleukin-1 β vermittelt.

Kürzlich wurde gezeigt, dass Colchicin die Aktivierung von Caspase-1, der enzymatischen Komponente der Nukleotid-bindenden Oligomerisationsdomänen-Rezeptor (NOD-like receptor)-Familie Pyrin 3 (NLRP3)-Inflammasom, unterdrückt. Colchicin kann den Schwellenwert für die Auslösung einer vollständigen Inflammasom-Aktivierung erhöhen, indem es die subklinische Entzündung teilweise verringert (ohne sie zu beseitigen).

Andere potenzielle anti-inflammatorische Wirkungen von Colchicin umfassen die Modulation der Pyrin-Expression, die Herabregulierung der Lipopolysaccharid-induzierten TNF- α -mRNA-Produktion, die Hemmung der Histaminfreisetzung durch Mastzellen, die Unterdrückung der Prokollagen-Synthese und die Förderung der Kollagenase-Aktivität.

Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik von Colchicin bei der Prophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen ist noch nicht vollständig geklärt. In verschiedenen *In-vivo*-Tiermodellen wurde jedoch gezeigt, dass Colchicin kardioprotektive, anti-inflammatorische und anti-atherosklerotische Wirkungen hat und atherosklerotische Plaques stabilisieren kann, indem es die inflammatorische Aktivität und die Plaquelast vermindert. Nach akutem Koronarsyndrom wurden bei Patienten positive Plaque-modifizierende Wirkungen durch eine Therapie mit täglich 0,5 mg Colchicin beobachtet, und zwar unabhängig von erheblicher Senkung der Low-Density-Lipoproteine oder Intensivierung einer Behandlung mit hochdosierten Statinen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

COLCOT (NCT02551094) war eine weltweite, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische, ereignisgesteuerte Studie. Insgesamt wurden 4 745 Patienten, die kürzlich einen Myokardinfarkt erlitten hatten, in die Studie aufgenommen (2 366 Patienten in die Colxi-Gruppe und 2 379 in die Placebo-Gruppe). Die mediane Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation betrug 19,6 Monate.

Erwachsene Patienten kamen für die Teilnahme an der COLCOT-Studie infrage, wenn sie innerhalb von 30 Tagen vor der Aufnahme in die Studie einen Myokardinfarkt (MI) erlitten hatten („Index“-MI), geplante perkutane Revaskularisation durchlaufen hatten und nach nationalen Leitlinien, einschließlich intensiver Anwendung von Statinen, behandelt worden waren. Nicht teilnahmeberechtigt waren Patienten mit einer unzureichend kontrollierten Erkrankung wie Herzinsuffizienz der Klasse III–IV, einer linksventrikulären Auswurfraction < 35 %, einem vor kurzem erlittenen Schlaganfall (innerhalb der letzten 3 Monate), Index-MI vom Typ 2 (infolge eines ischämischen Ungleichgewichts), geplantem oder bereits erfolgtem Koronararterien-Bypass (innerhalb der letzten 3 Jahre), Krebserkrankungen oder lym-

proliferativen Erkrankungen in der Anamnese (innerhalb der letzten 3 Jahre), entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa), chronischem Durchfall, vorbestehenden progressiven neuromuskulären Erkrankungen, bestimmten abnormen Laborparametern, die bestimmte Begleittherapien anwendeten, mit Zirrhose, chronisch aktiver Hepatitis oder schweren Lebererkrankungen in der Anamnese oder die schwanger waren oder stillten.

Die demografischen Merkmale und die Baseline-Charakteristika der Patienten waren gleichmäßig verteilt, und beim Vergleich der verschiedenen Behandlungsgruppen wurden keine klinisch relevanten Unterschiede festgestellt. Die Mehrheit der Patienten war männlich (80,8 %) und hellhäutig („Caucasian“) (72,5 %). Das mittlere Alter war 60,6 Jahre (SD = 10,7) und der Altersbereich lag zwischen 20 und 94 Jahren. Der mittlere BMI betrug 28,3 kg/m², wobei keine Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden. Die Patienten wurden im Durchschnitt 13,5 Tage nach dem MI randomisiert, und bei den meisten (93,0 %) wurde der Index-MI mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI) behandelt.

Beim Vergleich der verschiedenen Behandlungsgruppen wurden keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich Anamnese und Begleitmedikation verzeichnet. Die meisten Patienten waren entweder Raucher (29,9 %) oder ehemalige Raucher (36,7 %) und hatten Hypertonie (51,0 %) oder Dyslipidämie (45,0 %) in der Anamnese. Die Mehrheit der Patienten erhielt die medizinische Standardbehandlung, einschließlich Antithrombotika (99,8 %), Lipidsenkern (99,3 %) und Beta-blockern (88,9 %).

Der primäre Endpunkt war die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Ereignis einer kardiovaskulären Mortalität, Reanimation bei Herzstillstand, eines akuten MI, Schlaganfalls oder einer Notfalleinweisung in ein Krankenhaus wegen Angina pectoris, die eine koronare Revaskularisation erforderte (UHARCR). Der primäre Endpunkt zwischen den beiden Studiengruppen wurde mithilfe eines Log-Rank-Tests verglichen, und die Hazard-Ratio mit einem 95 %-Konfidenzintervall wurde anhand eines Cox-Regressionsmodells berechnet. Die sekundären Endpunkte waren die Zeit bis zur Gesamtmortalität, bis zu Komponenten des primären Endpunkts und bis zum zusammengesetzten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Reanimation bei Herzstillstand, akutem MI oder Schlaganfall. Wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse wurden ebenfalls auf vordefinierter Grundlage bewertet.

Der primäre Endpunkt trat ein bei 5,5 % der mit Colxi behandelten Patienten und bei 7,1 % der Patienten, die Placebo erhielten (siehe Tabelle 2). Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (HR: 0,77; 95 %-KI, 0,61 bis 0,96; p = 0,02).

Siehe Tabelle 2

Die Sensitivitätsanalyse des primären Endpunkts (HR 0,72; 95 %-KI, 0,56 bis 0,93; p = 0,01) für die vordefinierte Per-Protocol (PP)-Population (Patienten ohne wesentliche

Tabelle 2 COLCOT-Ergebnisse für wichtige klinische Endpunkte (Intent-to-Treat-Population)

Klinische Wirkung	Colxi N = 2 366 n (%)	Placebo N = 2 379 n (%)	Hazard-Ratio (95 %-KI)	P-Wert
Primärer zusammengesetzter Endpunkt	131 (5,5)	170 (7,1)	0,77 (0,61–0,96)	0,02 [†]
Kardiovaskulärer Tod	20 (0,8)	24 (1,0)	0,84 (0,46–1,52)	0,56
Reanimation bei Herzstillstand	5 (0,2)	6 (0,3)	0,83 (0,25–2,73)	0,76
Akuter MI	89 (3,8)	98 (4,1)	0,91 (0,68–1,21)	0,52
Schlaganfall	5 (0,2)	19 (0,8)	0,26 (0,10–0,70)	0,01
UHARCR	25 (1,1)	50 (2,1)	0,50 (0,31–0,81)	0,005

[†] Der Log-Rank-Test und das Cox-Regressionsmodell mit mehreren Variablen, einschließlich Alter, Diabetes in der Anamnese, vorangegangener koronarer Revaskularisation und vorangegangener Herzinsuffizienz, ergaben ähnliche p-Werte.

MI: Myokardinfarkt, UHARCR: Notfalleinweisung in ein Krankenhaus wegen Angina pectoris, die eine koronare Revaskularisation erforderte (urgent hospitalization for angina requiring coronary revascularization)

Prüfplanabweichungen) und die On-Treatment-Analyse (Patienten, die ihre Therapie erhalten) (HR 0,65; 95 %-KI, 0,50 bis 0,84; p = 0,001) ergab ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Eine Subgruppenanalyse [nach Geschlecht, Raucherstatus, Diabetes in der Anamnese, Hypertonie in der Anamnese, vorangegangenes MI, vorangegangener PCI oder vorangegangenem Koronararterien-Bypass (CABG), vorangegangenem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) und Leukozytenzahl (WBC) bei Baseline] für den primären Endpunkt ergab keine signifikanten Interaktionseffekte.

Eine Analyse in Abhängigkeit von der Zeit bis zur Behandlungseinleitung zeigte einen größeren Effekt auf den primären Endpunkt, wenn die Patienten 0–3 Tage nach dem Index-MI in die Studie aufgenommen worden waren, als nach 4–7 Tagen oder 8–30 Tagen.

Die Analyse der sekundären Endpunkte zeigte, dass der zusammengesetzte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Herzstillstand, akutem MI oder Schlaganfall bei 4,7 % der mit Colxi behandelten Patienten eintrat, im Vergleich zu 5,5 % der Patienten in der Placebogruppe (HR 0,85; 95 %-KI, 0,66 bis 1,10, p = 0,22). Für alle Komponenten des primären Endpunkts wurden unter Colxi niedrigere Ereignisraten als unter Placebo verzeichnet, die für die Endpunkte Schlaganfall (HR: 0,26; 95 %-KI, 0,10 bis 0,70; p = 0,01) und UHARCR (HR: 0,50; 95 %-KI, 0,31 bis 0,81; p = 0,005) signifikant waren. Mortalität aus beliebigem Grund trat in dieser Studie bei 44 Patienten in jeder Studiengruppe auf.

Die Rate der gesamten (ersten und wiederkehrenden) primären Endpunkt-Ereignisse wurde mit Colxi in der ITT-Studienpopulation signifikant um 34 % verringert (Ratenverhältnis vs. Placebo, 0,66; 95 %-KI, 0,51 bis 0,86, p = 0,002).

Die Sicherheitspopulation in der COLCOT-Studie bestand aus 4 676 Patienten, von denen 2 330 Colxi und 2 346 das Placebo erhielten. In dieser Studie fand vor der Randomisierung keine Colchicin-Exposition statt.

Zusammenhängende behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) wurden bei 16,0 % der mit Colxi behandelten Patienten und bei 15,8 % der Patienten in der Placebogruppe gemeldet. Schwere behandlungsbedingte TEAEs traten bei 1,1 % der Patienten in der Colxi-Gruppe und bei 0,8 % der Patienten in der Placebogruppe auf. Diarrhöe und Übelkeit traten in der Colxi-Gruppe häufiger auf (8,0 % bzw. 1,2 %) als in der Placebogruppe (7,3 % bzw. 0,6 %) (siehe Tabelle 3).

Siehe Tabelle 3 auf Seite 6

In der Colxi-Gruppe hatten 16,4 % der Patienten schwerwiegende TEAEs gegenüber 17,2 % in der Placebogruppe. Die am häufigsten gemeldeten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAEs) waren Brustschmerzen (1,6 %) und Angina pectoris (1,2 %), wobei die Inzidenz in allen Gruppen ähnlich war. Pneumonie als SAE trat bei 0,9 % der mit Colchicin behandelten Patienten und bei 0,4 % der mit Placebo behandelten Patienten auf.

Insgesamt wurden 1 227 gastrointestinale (GI) TEAEs bei 17,5 % der Patienten in der Colxi-Gruppe und bei 17,6 % der Patienten in der Placebogruppe gemeldet. Schwerwiegende unerwünschte GI-Ereignisse wurden bei 2,0 % der mit Colchicin behandelten Patienten und bei 1,5 % der mit Placebo behandelten Patienten gemeldet, wobei GI-Blutungen mit 0,3 % in der Colchicin-Gruppe und 0,2 % in der Placebogruppe die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Ereignisse waren. Das Prüfpräparat wurde dauerhaft aufgrund eines GI-TEAE bei 4,4 % der mit Colchicin behandelten Patienten und bei 3,8 % der mit Placebo behandelten Patienten abgesetzt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Colxi eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Prophylaxe von kardiovaskulären Ereignissen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Colxi 0,5 mg Filmtabletten



Tabelle 3 Zusammenhängende TEAEs nach MedDRA-Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung bei $\geq 1\%$ der Patienten in der COLCOT-Studie (Sicherheitspopulation)

Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung	Colxi N = 2 330 n (%)	Placebo N = 2 346 n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	267 (11,5)	255 (10,9)
Abdominalschmerz	17 (0,7)	24 (1,0)
Diarrhö	186 (8,0)	172 (7,3)
Übelkeit	28 (1,2)	15 (0,6)
Untersuchungen¹	66 (2,8)	72 (3,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes²	34 (1,5)	26 (1,1)

¹ Zwischen den Behandlungsgruppen wurden keine nennenswerten Diskrepanzen bei bestimmten Laborwerten festgestellt.

² Einschließlich Alopezie (0,3 %), allergischer Dermatitis (0,1 %), Erythem (0,1 %) und juckendem Ausschlag (0,1 %) bei mit Colchicin behandelten Patienten

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Oral aufgenommenes Colchicin durchläuft einen enterohepatischen Kreislauf. Es wird im Gastrointestinaltrakt rasch resorbiert. Bei gesunden Erwachsenen wird Colxi bei oraler Gabe resorbiert und erreicht nach einer im Nüchternzustand verabreichten Einzeldosis in etwa 1,3 Stunden (Bereich 0,75 bis 4 Stunden) eine mittlere C_{max} von knapp 2 ng/ml (Bereich 0,8 bis 3,9 ng/ml).

Bei Verabreichung von Colxi zusammen mit oder nach einer hochkalorischen Mahlzeit zeigten die Ergebnisse einer Bioverfügbarkeitsstudie keine signifikanten Auswirkungen durch die Nahrung. Colxi kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten verabreicht werden.

Bei manchen Patienten werden sekundäre Colchicin-Spitzenwerte beobachtet, die zwischen 3 und 36 Stunden nach der Gabe auftreten und zwischen 39 % und 155 % des Wertes des anfänglichen Spitzenwertes liegen. Diese Beobachtungen werden der intestinalen Sekretion und Reabsorption und/oder der biliären Rezirkulation zugeschrieben.

Die absolute Bioverfügbarkeit wird mit etwa 45 % angegeben.

Verteilung

Bei gesunden jungen Freiwilligen beträgt das mittlere Verteilungsvolumen nach intravenöser Gabe etwa 5 bis 8 l/kg.

Die Bindung von Colchicin an Serumprotein ist mit $39 \pm 5\%$ niedrig, hauptsächlich an Albumin unabhängig von der Konzentration. Nach der Resorption wird Colchicin schnell aus dem Plasma entfernt und in verschiedene Gewebe verteilt. Colchicin kommt in hohen Konzentrationen in den Leukozyten, Nieren, der Leber und Milz vor, und folglich kann eine Akkumulation in diesen Geweben zu Toxizität führen. Colchicin verteilt sich schnell in peripheren Leukozyten, und die Konzentrationen in diesen Zellen können diejenigen im Plasma übersteigen.

Biotransformation

Colchicin wird teilweise in der Leber acetyliert und in anderen Geweben langsam metabolisiert. Es wird in zwei primäre Metaboliten

demethyliert, 2-O-Demethylcolchicin und 3-O-Demethylcolchicin (2 bzw. 3-DMC), sowie in einen Metaboliten mit geringerem Anteil, 10-O-Demethylcolchicin (auch als Colchicein bezeichnet). *In-vitro*-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen haben gezeigt, dass CYP3A4 am Metabolismus von Colchicin zu 2- und 3-DMC beteiligt ist. Der Plasmaspiegel dieser Metaboliten ist minimal (weniger als 5 % der Ausgangssubstanz). Colchicin ist ein Substrat von P-gp. 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 (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Bei gesunden Freiwilligen fanden sich 40 % bis 65 % von 1 mg oral verabreichtem Colchicin unverändert im Urin wieder. Es wird angenommen, dass die enterohepatische Rezirkulation und die biliäre Exkretion ebenfalls eine Rolle bei der Elimination von Colchicin spielen. Nach mehrfacher oraler Gabe (0,6 mg zweimal täglich) beträgt die mittlere Eliminationshalbwertszeit bei jungen gesunden Freiwilligen (Durchschnittsalter 25 bis 28 Jahre) 26,6 bis 31,2 Stunden.

Extrakorporale Elimination

Colchicin wird durch Hämodialyse nicht entfernt.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei gesunden Erwachsenen zeigt Colchicin eine lineare Pharmakokinetik innerhalb eines Dosisbereichs von 0,5 bis 1,5 mg.

Nierenfunktionsstörungen

Es wurde keine spezielle pharmakokinetische Studie mit Colxi bei Patienten mit unterschiedlichen Graden von Nierenfunktionsstörungen durchgeführt. In einem veröffentlichten Bericht wurde die Disposition von Colchicin (1 mg) bei jungen erwachsenen Männern und Frauen mit familiärem Mittelmeerfieber (FMF) beschrieben, die eine normale Nierenfunktion oder eine dialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz hatten. Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) hatten eine 75 % niedrigere Colchicin-Clearance (0,17 gegenüber 0,73 l/h/kg) und eine verlängerte Plasma-Eliminationshalbwertszeit (18,8 Stunden gegenüber 4,4 Stunden) im Vergleich zu Patienten mit

FMF und normaler Nierenfunktion. In einer anderen Studie erhielten 8 gesunde Probanden mit normaler Nierenfunktion, jeweils 8 Probanden mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung und 8 Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz vor und nach der Hämodialyse eine Einzeldosis von 0,6 mg Colchicin. Die Ergebnisse zeigten, dass die Colchicin-Exposition bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, leichter Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz vor und während der Hämodialyse ähnlich war (24,7–31,7 ng·h/ml), aber bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung bis zu zweimal höher war (48,9 bzw. 48,0 ng·h/ml). Eine sehr geringe Menge der Colchicin-Dosis (durchschnittlich 5,2 %) fand sich im Dialysat wieder.

Leberfunktionsstörung

Es wurde keine spezielle pharmakokinetische Studie mit Colxi bei Patienten mit unterschiedlichen Graden von Leberfunktionsstörungen durchgeführt. Veröffentlichte Berichte über die Pharmakokinetik von i. v. Colchicin bei Patienten mit schwerer chronischer Lebererkrankung sowie bei Patienten mit alkoholischer oder primärer biliärer Zirrhose und normaler Nierenfunktion weisen auf eine große Variabilität zwischen Patienten hin. Bei manchen Patienten mit leichter bis mittelschwerer Zirrhose ist die Clearance von Colchicin deutlich verringert und die Plasmahalbwertszeit im Vergleich zu gesunden Patienten verlängert. Bei Probanden mit primärer biliärer Zirrhose wurden keine konsistenten Tendenzen festgestellt. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxikologie: Studien zur allgemeinen Toxikologie mit Colxi wurden nicht durchgeführt. Eine Überdosierung mit Colchicin ist potenziell tödlich.

Karzinogenität: Zur Bewertung des karzinogenen Potenzials von Colchicin wurden zweijährige Studien an Mäusen und Ratten durchgeführt. Bei oralen Colchicin-Dosen von bis zu 3 mg/kg/Tag bzw. 2 mg/kg/Tag wurden bei Mäusen und Ratten keine Anzeichen für eine Colchicin-bedingte Kanzerogenität beobachtet.

Genotoxizität: Im bakteriellen Rückmutationstest war Colchicin im Hinblick auf Mutagenität negativ. In einem Chromosomen-Aberrations-Test mit kultivierten menschlichen Leukozyten führte die Behandlung mit Colchicin zur Bildung von Mikrokernen. Da veröffentlichte Studien gezeigt haben, dass Colchicin aufgrund des Prozesses der mitotischen Non-Disjunction Aneuploidie ohne strukturelle DNA-Veränderungen hervorruft, gilt Colchicin nicht als klastogen, obwohl Mikrokern gebildet werden.

Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie: Veröffentlichte nicht-klinische Studien haben gezeigt, dass durch Colchicin verursachte Störungen der Mikrotubuli-Bildung einen Einfluss auf Meiose und Mitose haben. In Reproduktionsstudien wurde bei Colchicin-Exposition auch über eine abnorme Spermienmorphologie und verringerte

te Spermienzahl bei Männchen sowie über eine Störung der Spermienpenetration, der zweiten meiotischen Teilung und der normalen Spaltung bei Weibchen berichtet. Die Gabe von Colchicin an trächtige Tiere führte zu fetalem Tod und Teratogenität. Diese Wirkungen waren dosisabhängig, wobei der Zeitpunkt der Exposition entscheidend für die Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung war. Die bewerteten nicht-klinischen Dosen waren im Allgemeinen höher als eine äquivalente therapeutische Dosis für den Menschen, doch konnten keine Sicherheitsmargen für Reproduktions- und Entwicklungstoxizität bestimmt werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Povidon K30
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Komprimierbarer Zucker bestehend aus:
Maltodextrin
Saccharose
Invertzuckersirup
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Opadry II grün 85F91162 bestehend aus:
Poly(vinylalkohol)
Macrogol 4000
Titandioxid
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat
Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz
Amoniummethacrylat-Copolymer (Typ A) (Ph. Eur.)
Plasacryl T20 bestehend aus:
Glycerolmonostearat
Triethylcitrat
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in HDPE-Flaschen mit einem Molekularsieb-Beutel verpackt, die 28, 30, 90 oder 100 Tabletten enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

PHARMASCIENCE INTERNATIONAL
LIMITED
Lampousas 1
1095 NICOSIA
Zypern

Mitvertreiber:

APONTIS PHARMA Deutschland GmbH & Co. KG
Rolf-Schwarz-Schütte-Platz 1
40789 Monheim am Rhein
Deutschland
Telefon: 02173/8955-4949
Telefax: 02173/8955-4941

8. ZULASSUNGSNUMMER

7010105.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

29. Juli 2025

10. STAND DER INFORMATION

September 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

