



Colchicum-Dispert®

Überzogene Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Colchicum-Dispert®
Überzogene Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 überzogene Tablette enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil:
Herbstzeitlosensamen-Trockenextrakt (50-150:1, eingestellt auf 0,5 mg Gesamtalkaloide, berechnet als Colchicin; Auszugsmittel: Dichlormethan

Sonstige Bestandteile: E 123, E124, Sucrose (Saccharose).
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette in roter Farbe und runder, bikonvexer Form.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akuter Gichtanfall

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene erhalten initial im akuten Gichtanfall 2 überzogene Tabletten (1 mg Colchicin) ein, gefolgt von 1-3 überzogenen Tabletten (0,5-1,5 mg Colchicin) alle 1-2 Stunden bis zum Abklingen der Schmerzen, jedoch nur bis zu einer Höchstdosis von 16 überzogenen Tabletten (8 mg Colchicin) innerhalb von 24 Stunden. Eine Gesamtdosis pro Anfall von 24 überzogenen Tabletten Colchicum-Dispert® (12 mg Colchicin) darf nicht überschritten werden.

Die überzogenen Tabletten sind mit reichlich Flüssigkeit unzerkaut zu schlucken.

Keine Wiederholung der Behandlung des Gichtanfalls innerhalb von 3 Tagen.

4.3 Gegenanzeigen

Eingeschränkte Nierenfunktion, Blutbildveränderungen (z. B. Anämie), bekannte Magen-Darm-Erkrankungen, bekannte Überempfindlichkeit gegen Colchicin, eingeschränkte Herz-Kreislauf-Funktion, schlechter Allgemeinzustand (Polymorbidität), Lebererkrankungen, Kinder und Jugendliche.

Colchicum-Dispert® darf nicht eingenommen werden bei Überempfindlichkeit gegenüber Colchicin, Amaranth, Cochenillerot A oder einem der sonstigen Bestandteile.

Colchicum-Dispert® darf nicht eingenommen werden bei Anwendung von CYP3A4-Hemmern (z. B. Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin, Fluconazole, Itraconazol, Ketoconazol, Indianavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Aprepitant, Verapamil, Grapefruit-Saft), da das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen von Colchicin erhöht sein kann.

Des Weiteren darf Colchicum-Dispert® nicht eingenommen werden bei Anwendung von Cyclosporin, da das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen von Cyclosporin und Colchicin erhöht sein kann.

Vorsicht ist bei alten und geschwächten Patienten geboten.

In der Schwangerschaft und Stillzeit darf Colchicum-Dispert® ebenfalls nicht eingenommen werden. Während einer Therapie mit Colchicum-Dispert® ist für eine sichere Empfängnisverhütung zu sorgen. Diese Empfängnisverhütung sollte noch 3 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Colchicum-Dispert® betrieben werden (siehe auch unter Pkt. 4.6 „Schwangerschaft und Stillzeit“)

Da Samenzellen geschädigt werden können, sollten Männer, die mit Colchicum-Dispert® behandelt werden, bis zu 6 Monate danach keine Kinder zeugen.

Sollte dennoch eine Schwangerschaft eintreten, ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nach Einnahme von Colchicin ist die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr sowie zur Bedienung von Maschinen eingeschränkt.

Alkohol kann die durch Colchicin eingeschränkte Fähigkeit, aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen sowie Maschinen zu bedienen, weiter verschlechtern.

Vorsicht ist bei alten und geschwächten Patienten sowie bei solchen mit Herz-, Nieren- oder gastrointestinalen Erkrankungen geboten, da das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen erhöht ist. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist das Risiko für Myopathien erhöht. Die Behandlung des Gichtanfalls mit Colchicin bedarf einer besonders intensiven ärztlichen Überwachung.

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Einnahme von Interferon-alpha, da die Wirksamkeit von Interferon-alpha vermindert sein kann. Bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die zu Rhabdomyolysen führen können, insbesondere von Fibraten und HMG-CoA-Reduktase-Hemmern, kann das Risiko für das Auftreten von Rhabdomyolysen erhöht sein.

Dieses Arzneimittel enthält die Farbstoffe E 123 und E 124, die bei Personen, die gegen diese Stoffe besonders empfindlich sind, allergische Reaktionen, einschließlich Asthma, hervorrufen können. Die Allergie tritt häufiger bei Personen auf, die gegen Acetylsalicylsäure empfindlich sind.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption, Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Colchicum-Dispert® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei niereninsuffizienten Patienten ist bei gleichzeitiger längerfristiger Gabe von Colchicum haltigen Zubereitungen mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer (Simvastatin, Atorvastatin, Lovastatin) über das Auftreten von Myopathien berichtet worden. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Glucocorticoiden ist ebenso das Risiko für Myopathien erhöht. Colchicum-Dispert® darf nicht eingenommen werden bei Anwendung von CYP3A4-Hemmern. Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin mit Colchicin-haltigen Arzneimitteln wurden Todesfälle beschrieben. Vorsicht geboten ist auch bei gleichzeitiger Einnahme anderer Arzneimittel, die über CYP 3A4 metabolisiert werden.

Colchicin-haltige Zubereitungen sind ferner ein Substrat für Multi-Drug-Resistance-Modulatoren wie Ciclosporin A. Bei Kombination beider Wirkstoffe wird die Entfernung von Colchicin-haltigen Zubereitungen aus den Zellen gehemmt. Über nicht genau bekannte Mechanismen kann es dann zu Myopathien kommen. Die Wirkung sistiert nach Dosisreduktion oder Absetzen eines der beiden Medikamente. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Einnahme von Interferon-alpha oder bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die zu Rhabdomyolysen

führen können, insbesondere von Fibraten und HMG-CoA-Reduktase-Hemmern.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft und Stillzeit darf Colchicum-Dispert® nicht eingenommen werden. Während einer Therapie mit Colchicum-Dispert® ist für eine sichere Empfängnisverhütung zu sorgen. Diese Empfängnisverhütung sollte noch 3 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Colchicum-Dispert® betrieben werden.

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

Colchicum-Dispert® hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (siehe auch unter 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.)

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	(≥ 10 %)
Häufig:	(≥ 1% bis < 10 %)
Gelegentlich:	(≥ 0,1 % bis < 1 %)
Selten:	(≥ 0,01 % - < 0,1 %)
Sehr selten:	(< 0,01 % oder unbekannt)

Häufig kann es zu Störungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes mit Durchfällen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Bauchkrämpfen kommen. Ebenfalls können häufig zentralnervöse Effekte wie Übelkeit und Benommenheit sowie neuromuskuläre Effekte wie Myoneuropathien mit Muskelschwäche und morphologischen Veränderungen, insbesondere bei langfristiger Anwendung von Colchicum-Dispert®, beobachtet werden.

Gelegentlich kann es zu Störungen der Blutbildung, zu hämolytischer oder aplastischer Anämie, Thrombozytopenie sowie Agranulozytose kommen.

Außerdem treten gelegentlich Nierenschäden sowie dermatologische Phänomene wie Pruritus, Purpura, brennende Haut, Alopecie und Störungen des Nagelwachstums auf.

Allergische Reaktionen nach Einnahme von Colchicum-Dispert® sind gleichfalls möglich. Sehr selten wurden auch Rhabdomyolyse und eine Erhöhung der Leberenzyme beobachtet.

Sehr selten kann bei Kombination von Colchicin-haltigen Arzneimitteln mit Allopurinol ein Stevens-Johnson-Syndrom auftreten. Bei gleichzeitiger Gabe von Colchicin und Ciclosporin A oder anderen Multi-Drug-Resistance-(MDR)-Modulatoren können Myopathien auftreten. Die Symptomatik sistiert nach Dosisreduktion oder Absetzen eines der beiden Medikamente.

Amaranth (E 123) und Cochenillerot A (E 124) können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.9 Überdosierung

Akute Vergiftungen werden nach Einnahme von ca. 20 mg Colchicin (40 überzogenen Tabletten Colchicum-Dispert®) beim Erwachsenen und 5 mg Colchicin ca. (10 überzogenen Tabletten Colchicum-Dispert®) beim Kind beobachtet.

Chronische Vergiftungen können nach wiederholter Dosierung bei Gichtpatienten nach Einnahme einer Gesamtdosis von 10 mg oder mehr innerhalb von wenigen Tagen auf-

treten.

Colchicin ist ein „Mitosegift“, daher sind vorwiegend Organe und Gewebe mit hoher Proliferationsrate betroffen.

Bei mäßiger Überdosierung sind folgende Intoxikationssymptome zu erwarten:

2 bis 5 (bis 6,5) Stunden nach der oralen Einnahme Beginn der Intoxikationssymptome. Im Vordergrund steht eine schwere, lang andauernde hämorrhagische Enteritis mit Übelkeit und Erbrechen, Tenesmen, Koliken und Durchfällen, die aber auch fehlen können.

Aufgrund der Durchfälle kann es zu Wasser- und Salzverlusten mit Ausbildung einer Hypokaliämie und Hyponatriämie sowie einer metabolischen Azidose kommen.

Der Exitus erfolgt nach 2-3 Tagen durch Atemlähmung oder Herzversagen. Wird die Vergiftung überlebt, so kann es nach 10-14 Tagen zu einer totalen, eventuell bleibenden Alopezie kommen. Mit erhöhtem Liquordruck muss gerechnet werden.

Eine häufige Begleiterscheinung der Vergiftung mit Colchicin ist die Präkordialangst, die auch mit Schmerzen einhergehen kann. Im weiteren Verlauf der Vergiftung treten Blässe, Temperaturabfall, Zyanose und Dyspnoe auf. Weiterhin sind eine Tachykardie sowie ein Blutdruckabfall bis hin zum Kollaps möglich.

Mitunter werden auch Störungen der Leberfunktion beobachtet. In Einzelfällen ist eine Erblindung berichtet worden.

Bei Überdosierung bzw. längerfristiger Einnahme von Colchicin-haltigen Arzneimitteln traten mehrere Fälle von Rhabdomyolysen (möglicherweise aufgrund von Wechselwirkungen) sowie von paralytischem Ileus auf.

Therapie von Intoxikationen

Die Therapie einer Colchicinvergiftung kann nur symptomatisch erfolgen, da es ein spezifisches Antidot nicht gibt.

Bei einer akuten Vergiftung sollte zunächst versucht werden, durch Herbeiführen von Erbrechen die Aufnahme des Colchicins in den Körper zu verhindern oder zu vermindern. Erwachsenen gibt man dazu warme hypertonische Kochsalzlösung (Herstellung: 2-3 gehäufte Teelöffel Kochsalz pro Wasserglas) oder Apomorphin (0,1-0,15 mg/kg Körpergewicht intravenös).

Bei Kindern bis ca. 6 Jahren wird das Erbrechen durch einen Esslöffel Ipecacuanha-Sirup, den man in 100-200 ml Fruchtsaft (1 Wasserglas) gibt, ausgelöst.

Nach Herbeiführen des Erbrechens ist eine Magenspülung und anschließend die Einnahme von Carbo medicinalis erforderlich.

Die symptomatische Behandlung besteht in der Stabilisierung des Kreislaufs mittels Dauertropfinfusion mit Plasmaexpandern oder isotonomischer Kochsalzlösung (mit Zuckerzusatz unter Elektrolytausgleich (v. a. Kalium) und EKG-Aufzeichnung).

Zur Unterstützung der Herzfähigkeit kann Digoxin gegeben werden. Ferner wird eine prophylaktische Antibiotika-Behandlung, z. B. mit Carbenicillin, empfohlen. Bei erhöhtem Liquordruck kann Dexamethason gegeben werden. Unter Umständen ist eine Lumbalpunktion erforderlich. Gegen die Abdominalspasmen können Atropin, Papaverin oder Tannalbin gegeben werden.

Opiate dürfen dagegen nicht verabreicht werden!

Unter Umständen wird eine Sauerstoff- bzw. künstliche Beatmung des Patienten notwendig.

Als Adstringens, Stimulans und zur Erwärmung lässt man den Patienten heißen schwarzen Tee trinken. Eine kontrollierte Wärmeanwendung kann gleichfalls versucht werden.

Die Nachbeobachtung der durch die Colchicin-Giftwirkung gefährdeten Organfunktionen (vor allem Leber, Niere und Knochen-

mark) ist erforderlich!

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gichtmittel, Colchicin ATC-Code: M04AC01

Colchicin ist ein sog. Spindelgift und ein Metaphaseninhibitor. Colchicin blockiert die Ausbildung und den Umbau des sog. Zytoskeletts durch Hemmung der Tubulinkettenbildung. Dadurch hemmt es die Zellteilung, aber auch die Migration von nicht ortsständigen Zellen.

Als mögliches therapeutisches Wirkprinzip wird angenommen: Colchicin unterdrückt die Phagozytose von Uratkristallen durch Leukozyten und setzt somit sowohl die Zerstörung der Leukozyten-Zellmembran von innen als auch die Ausschüttung von lysosomalen Enzymen, chemotaktischen Wirkstoffen und Milchsäure herab. Die Invasion neuer Granulozyten wird gemindert. Somit hemmt Colchicin sekundär die Präzipitation neuer Uratkristalle.

Colchicin beeinflusst die Harnsäurekonzentration in Blut und Gewebe nicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

a) Pharmakokinetik

Colchicum-Dispert® wird im Magen-Darm-Kanal schnell und gut resorbiert. Maximale mittlere Plasmaspiegel von 4,2 ng/ml werden etwa 60 Minuten nach oraler Gabe von 2 überzogenen Tabletten (enth. 2 x 0,5 mg Gesamtalkaloide, davon 2 x 0,38 mg Colchicin) gemessen.

Colchicin penetriert schnell in die Zellen und hat ein großes Verteilungsvolumen (Vd. area) von 473 l. Aus dem Blutplasma verschwindet Colchicin schnell (Minuten). Leber, Niere, Leukozyten und Magen-Darm-Trakt enthalten hohe Colchicinkonzentrationen.

Aufgrund des molekularen Wirkmechanismus und der spezifischen Bindungsstellen von Colchicin an der Zelloberfläche (Transportproteine) sowie im Zytoplasma (Tubuline) kann aus den Daten über die Pharmakokinetik von Colchicin nicht auf die Wirkdauer geschlossen werden.

Colchicin wird in der Leber metabolisiert und bevorzugt biliär ausgeschieden.

Ein enterohepatischer Kreislauf besteht. Die Elimination erfolgt hauptsächlich mit den Faeces (Metaboliten) und zu einem kleineren Teil über den Urin.

b) Bioverfügbarkeit

Colchicin ist nach oraler Gabe von Colchicum-Dispert®, überzogene Tabletten, gleichgut verfügbar wie nach oraler Applikation einer Lösung von Colchicin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Eigenschaften

Colchicin weist eine sehr geringe therapeutische Breite auf. Bereits bei der zur Therapie zugelassenen Dosierung von insgesamt 8 mg Colchicin pro Anfall sind Todesfälle beschrieben worden. Bei Überdosierung tritt der Tod durch Hämolyse, Herzinsuffizienz und Lähmungen ein. Ein Antidot ist nicht bekannt. Die chronische Toxizität von Colchicin ist durch neuromuskuläre, degenerative Prozesse gekennzeichnet. Außerdem kann es zu Haarausfall, aplastischer Anämie und anderen durch die Hemmung der Zellteilung bedingten Effekten kommen.

Die häufig auftretenden Diarrhöen beruhen möglicherweise auch auf einer Hemmung der Zellerneuerung und Regenerationsfähigkeit der Dünndarmepithelien. Salz- und Wasserverluste können die Folge sein (siehe auch unter „4.9 Überdosierung“).

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

belegt. Tierexperimentelle Studien ergaben bei Maus, Hamster, Kaninchen und Küken-Embryo teratogene Wirkungen. Zudem wurde nach subkutaner Verabreichung von Colchicin an männliche Kaninchen (1,5 und 3 mg/ca. 2 kg Körpergewicht, 2 x wöchentlich) eine Beeinträchtigung der Spermatogenese und Atrophie der Testes gesehen.

Es gibt Fallberichte über Reproduktionsstörungen wie Azoospermie oder Geburt von Trisomie-Kindern nach Colchicin-Behandlung der Väter, ebenso Fallberichte, bei denen trotz einer Colchicin-Therapie während der Schwangerschaft gesunde Kinder geboren wurden.

Diese Fallberichte reichen zwar für eine konkrete Einschätzung des reproduktionstoxischen Potentials von Colchicin beim Menschen nicht aus. Teratogenität muss jedoch aufgrund der Wirkung der Tropolonalkaloide auf Mitose und Meiose angenommen werden. Die Bildung aneuploider Spermien ist wahrscheinlich.

Es ist nicht bekannt, ob Colchicin in die Muttermilch übergeht.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion erhöht sich die Toxizität von Colchicin.

Bei Überdosierung bzw. längerfristiger Einnahme von Colchicin-haltigen Arzneimitteln traten mehrere Fälle von Rhabdomyolysen (möglicherweise aufgrund von Wechselwirkungen) sowie von paralytischem Ileus auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Arabisches Gummi, Carmellose-Natrium, Carnaubawachs, Copovidon, Gebleichtes Wachs, Lactose-Monohydrat, Leichtes Magnesiumoxid, Macrogol 6000, Magnesiumstearat, Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Natriumsulfat, Povidon K25, Sucrose (Saccharose), Schellack, Stearinalpmitinsäure, Talkum, Farbstoffe E 123, E 124, E 171.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Colchicum-Dispert® ist 5 Jahre haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Aluminium-Blister

Originalpackungen mit:
20 überzogenen Tabletten
50 überzogenen Tabletten
[Unverkäufliches Muster mit 10 überzogenen Tabletten]

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendete Arznei sollte der Apotheke zurückgegeben und durch diese beseitigt werden. Colchicum-Dispert®, überzogene Tabletten, sollen nicht mit dem Hausmüll oder über die Kanalisation entsorgt werden, da Colchicin ein nicht unerhebliches toxisches Potential besitzt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Johannes Bürger Ysatisfabrik GmbH
Herzog-Julius-Str. 83
38667 Bad Harzburg
Tel.-Nr.: (05322) 44 44
Fax. Nr.: (05322) 78 02 29
E-Mail: info@ysat.de

Notruf: Johannes Bürger Ysatisfabrik GmbH
05322 - 78 02 19

8. ZULASSUNGSNUMMER

6076003.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

21.04.1999 / 20.06.2007

10. Stand der Information

02/2008

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig