

RÉCAPITULATIF DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Avertissement important!

En raison de la marge thérapeutique étroite de la colchicine, la dose maximale recommandée ne doit pas être dépassée. Un surdosage, y compris en ignorant les interactions, peut conduire à un empoisonnement mortel, très douloureux et irréversible, avec une issue fatale. Veuillez-vous référer aux sections 4.4, 4.5., 4.8 et 4.9 de ce RCP.

Le médicament doit être conservé hors de portée des tiers avant et après utilisation.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Colchicin Pharmaselect 0,5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Colchicin Pharmaselect 0,5 mg comprimés : Chaque comprimé contient 0,5 mg de colchicine

Excipient(s) avec effet connu :

Les comprimés de colchicine 0,5 mg contiennent 50,50 mg de lactose monohydraté comme diluant.

Pour la liste complète des excipients, voir la section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Colchicin Pharmaselect 0,5 mg comprimés :

Comprimés non enrobés, blancs à blanc cassé, de forme ronde, biconvexes, avec « L » en relief sur une face et uni sur l'autre. (diamètre d'environ 5 mm, épaisseur d'environ 2,6 mm)

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Adultes

- La colchicine est indiquée dans le traitement des crises de goutte aiguës
- La colchicine est indiquée pour la prophylaxie des crises de goutte aiguës lors de l'initiation d'un traitement réduisant l'acide urique.

Adultes et patients pédiatriques (enfants et adolescents)

- La colchicine est indiquée dans la fièvre méditerranéenne familiale pour la prophylaxie des convulsions et la prévention de l'amylose.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Goutte :

Crise de goutte aiguë

Lors de la crise de goutte aiguë - 2 à 3 fois 0,5 mg, éventuellement précédé d'une dose initiale de 1 mg.

Le traitement doit être interrompu en cas de symptômes gastro-intestinaux et d'absence d'effet après 2 à 3 jours.

Il ne faut pas prendre plus de 6 mg par cure thérapeutique. Après la fin d'un traitement, il ne faut pas commencer un autre traitement avant au moins 3 jours (72 heures).

En cas de diarrhée ou de vomissements, les comprimés de colchicine doivent être arrêtés immédiatement car il peut s'agir des premiers signes d'une intoxication.

Prophylaxie de la crise de goutte :

Adultes : 0,5 - 1 mg par jour (à prendre le soir).

Fièvre méditerranéenne familiale

Adultes

1 - 3 mg par jour

La dose peut être administrée en une seule fois ; les doses supérieures à 1 mg par jour peuvent être divisées en deux prises par jour. Chez les patients qui ne présentent aucune réponse clinique à la dose standard, la dose de colchicine doit être augmentée progressivement jusqu'à 3 mg / jour pour maîtriser la maladie. Toute augmentation de la dose quotidienne doit faire l'objet d'une surveillance étroite des effets secondaires.

Patients pédiatriques :

Chez l'enfant, la colchicine ne peut être prescrite que sous la surveillance d'un médecin spécialiste ayant les connaissances et l'expérience requises.

L'on doit administrée par voie orale une dose de charge qui est fonction de l'âge de :

- 0,5 mg / jour chez les enfants de moins de 5 ans

- 1 mg / jour chez les enfants âgés de 5 à 10 ans

- 1,5 mg / jour chez les enfants de plus de 10 ans.

Les doses supérieures à 1 mg par jour peuvent être divisées en deux prises par jour.

Chez les enfants atteints de néphropathie amyloïde, des doses quotidiennes plus élevées peuvent être nécessaires, jusqu'à 2 mg par jour.

Lorsque des doses de 0,25 mg sont nécessaires, par exemple pour lutter contre la maladie chez des patients qui ne répondent pas cliniquement à la posologie standard, les comprimés de 0,5 mg et 1 mg ne sont pas appropriés.

Groupes spécifiques

Il a été démontré que le traitement concomitant de la colchicine avec plusieurs médicaments, principalement des inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)/P-glycoprotéine, augmente le risque de toxicité de la colchicine. Si un patient a reçu un traitement concomitant avec un inhibiteur modéré ou puissant du CYP3A4 ou avec un inhibiteur de la P-glycoprotéine, la dose maximale recommandée de colchicine orale doit être réduite et il doit être surveillé attentivement pour détecter les effets indésirables de la colchicine.

Patients présentant une insuffisance hépatique et/ou rénale

Goutte

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique et/ou rénale légère ou modérée, la dose est de 0,5 mg par jour.

Fièvre méditerranéenne familiale

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique et/ou rénale légère et modérée, la dose initiale doit être réduite de 50% (par exemple ≤ 1 mg/jour)

La dose doit être surveillée attentivement en cas d'effets indésirables de la colchicine. En cas d'insuffisance hépatique sévère, voir la section 4.3 Contre-indications.

Mode d'administration

Voie orale.

Le comprimé doit être pris avec un verre d'eau.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la section 6.1
- Patients présentant des dyscrasies sanguines
- Patients présentant une insuffisance rénale grave
- Patients souffrant d'une grave insuffisance de la fonction hépatique

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La colchicine est potentiellement toxique ; il est donc important de ne pas dépasser la dose prescrite par un médecin spécialiste ayant les connaissances et l'expérience nécessaires.

La colchicine a un index thérapeutique étroit. L'administration doit être interrompue en cas de symptômes d'empoisonnement tels que les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales, la diarrhée.

Si les patients développent des signes ou des symptômes pouvant indiquer une dyscrasie des cellules sanguines tels que la fièvre, la stomatite, les maux de gorge ou les saignements prolongés, le traitement par la colchicine doit être immédiatement interrompu et une recherche hématologique complète doit être effectuée.

La prudence est recommandée en cas de :

- Insuffisance hépatique et rénale
- Maladie cardiovasculaire
- Maladie gastro-intestinale
- Patients âgés et débilisés
- Patients présentant des anomalies de la numération sanguine.

La colchicine peut provoquer une dépression grave de la moelle osseuse (agranulocytose, anémie aplasique, thrombocytopenie). La modification de la numération sanguine peut se développer progressivement, mais aussi survenir très soudainement. En particulier, l'anémie aplastique présente un risque élevé de mortalité. Une surveillance périodique de la numération sanguine est nécessaire. En cas de troubles cutanés, la numération sanguine doit être vérifiée immédiatement.

Les macrolides, les inhibiteurs du CYP3A4, la ciclosporine, les inhibiteurs de la protéase du VIH, les inhibiteurs calciques et les statines entraînant une toxicité induite par la colchicine peuvent provoquer des interactions cliniquement significatives avec la colchicine entraînant une toxicité induite par la colchicine (voir la section 4.5).

L'administration simultanée d'inhibiteurs de la P-gp et/ou d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 augmentera l'exposition à la colchicine, ce qui peut conduire à une toxicité induite par la colchicine, y compris des décès. Si un traitement par un inhibiteur de la P-gp ou un

inhibiteur puissant du CYP3A4 est nécessaire chez des patients ayant une fonction rénale et/ou hépatique normale, une réduction de la posologie de la colchicine est recommandée (voir les sections 4.2 et 4.5) et les patients doivent être surveillés attentivement pour détecter les effets indésirables de la colchicine.

Pour les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, l'utilisation combinée de colchicine et d'inhibiteurs de la P-gp et/ou d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée dans la mesure du possible, car il peut être difficile de prévoir et de contrôler l'exposition systémique à la colchicine. Dans les cas exceptionnels où la poursuite de la colchicine lors de l'initiation d'inhibiteurs de la P-gp et/ou d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 est considérée comme un bénéfice, malgré le risque potentiel de surdosage, des réductions significatives de la dose de colchicine et une surveillance clinique attentive doivent être appliquées.

L'utilisation prolongée de la colchicine peut être associée à une carence en vitamine B₁₂.

En cas d'utilisation de la colchicine pour le traitement de la goutte aiguë ou pour la prophylaxie d'une crise de goutte pendant l'initiation d'un traitement visant à abaisser l'acide urique

Les patients doivent être soigneusement informées du risque potentiel d'une éventuelle grossesse et des mesures de contraception efficaces à suivre. Les patientes doivent utiliser une contraception efficace pendant et au moins trois mois après l'arrêt du traitement par la colchicine (voir la section 4.6). En raison des inquiétudes concernant une atteinte potentielle des spermatozoïdes (voir la section 5.3), les patients de sexe masculin ne doivent pas concevoir d'enfant pendant le traitement et au moins 6 mois après l'arrêt du traitement par la colchicine (voir la section 4.6).

Patients pédiatriques

Il n'existe pas de données de sécurité à long terme chez les patients pédiatriques. L'utilisation de la colchicine chez l'enfant est principalement indiquée par l'indication fièvre méditerranéenne familiale.

Excipients

Contient du lactose monohydraté. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les interactions avec d'autres médicaments sont peu documentées. Compte tenu de la nature des effets secondaires, la prudence est de mise lors de l'administration de médicaments susceptibles de modifier la formule sanguine ou d'avoir un effet négatif sur la fonction hépatique et/ou rénale.

En outre, des substances, telles que la cimétidine et le tolbutamide, peuvent réduire le métabolisme de la colchicine et ainsi augmenter les taux plasmatiques de colchicine.

La colchicine est un substrat du CYP3A4 et de la protéine de transport P-glycoprotéine. Les inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine peuvent augmenter les concentrations de colchicine dans le sang.

Des cas de toxicité, y compris des cas mortels, ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs tels que les macrolides (clarithromycine et érythromycine), la ciclosporine, le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, les inhibiteurs de la protéase du VIH, les antagonistes des canaux calciques comme le vérapamil, le diltiazem et la colchicine (voir la section 4.4).

Si un traitement par un inhibiteur de la P-glycoprotéine ou un inhibiteur puissant du CYP3A4 est nécessaire chez des patients ayant une fonction rénale et hépatique normale, un ajustement de la dose de colchicine peut être nécessaire. L'utilisation concomitante de ces inhibiteurs avec la colchicine doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale (voir la section 4.4).

Une malabsorption réversible de la cyanocobalamine (vitamine B12) peut être induite par une altération du fonctionnement de la muqueuse intestinale.

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est augmenté en cas d'association de la colchicine avec les statines, les fibrates, la ciclosporine ou la digoxine.

Le jus de pamplemousse peut augmenter les taux plasmatiques de la colchicine. Le jus de pamplemousse ne doit donc pas être pris en même temps que la colchicine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Des études sur les animaux ont montré que l'administration de la colchicine peut avoir un effet négatif sur la spermatogenèse (voir la section 5.3). D'après la littérature, de rares cas d'oligospermie et d'azoospermie réversibles sont connus chez l'homme.

En cas d'utilisation de la colchicine pour le traitement de la FMF

L'évolution de la FMF sans traitement pouvant également conduire à l'infertilité, l'utilisation de la colchicine doit être évaluée par rapport aux risques potentiels et peut être envisagée, si elle est cliniquement nécessaire.

En cas d'utilisation de la colchicine pour le traitement de la goutte aiguë ou pour la prophylaxie d'une crise de goutte pendant l'initiation d'un traitement visant à abaisser l'acide urique

Les patients de sexe masculin ne doivent avoir d'enfant pendant et au moins six mois après l'arrêt du traitement par la colchicine (voir la section 4.4). Si, malgré tout, une grossesse survient au cours de cette période, une consultation génétique doit être demandée.

Grossesse

Les tests effectués sur les animaux indiquent une toxicité pour la reproduction (voir la section 5.3).

En cas d'utilisation de la colchicine pour le traitement de la FMF

Une quantité modérée de données sur des femmes enceintes atteintes de FMF n'indique aucune toxicité malformative ou fœtale/néonatale de la colchicine. L'évolution de la FMF sans traitement pouvant également avoir une influence négative sur la grossesse, l'utilisation de la colchicine pendant la grossesse doit être évaluée par rapport aux risques potentiels et peut être envisagée si cela est cliniquement nécessaire.

En cas d'utilisation de la colchicine pour le traitement de la goutte aiguë ou pour la prophylaxie d'une crise de goutte pendant l'initiation d'un traitement visant à abaisser l'acide urique

Il existe une quantité limitée de données sur l'utilisation de la colchicine chez les femmes enceintes atteintes de goutte. Par mesure de précaution, l'utilisation de la colchicine dans cette population de patients et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace, doit être évitée et ne peut être envisagée que si les autres options thérapeutiques, y compris les AINS (voir la section 4.1) et les glucocorticoïdes, ne sont pas applicables. Les patientes sont tenues d'utiliser une contraception efficace pendant et au moins trois mois après l'arrêt du traitement par la colchicine (voir la section 4.4). Si, malgré

tout, une grossesse survient au cours de cette période, une consultation génétique doit être demandée.

Allaitement

La colchicine / ses métabolites ont été retrouvés chez les nouveau-nés / nourrissons allaités de femmes traitées. Les informations concernant les effets de la colchicine sur les nouveau-nés/nourrissons sont insuffisantes. La colchicine ne doit pas être utilisée chez les femmes gouteuses qui allaitent. Chez les mères allaitantes atteintes de FMF, une décision doit être prise quant à l'arrêt de l'allaitement ou à l'arrêt/abstention du traitement par {Invented name} en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Concernant l'influence de la colchicine sur la conduite d'un véhicule et l'aptitude à utiliser des machines, aucune donnée n'est disponible. Cependant, il convient d'en tenir compte avec la possibilité de somnolence et de vertiges.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés.

Les fréquences sont inconnues, sauf si elles figurent dans l'une des classifications suivantes :

Très fréquents ($\geq 1 / 10$)

Fréquents ($\geq 1 / 100, < 1/10$)

Peu fréquents ($\geq 1 / 1,000, < 1/100$)

Rares ($\geq 1 / 10,000, < 1 / 1,000$)

Très rares $< 1/10\ 000$

Inconnus (estimation impossible à partir des données disponibles)

Système organique	Fréquence	Effet indésirable
Troubles du sang et du système lymphatique	Inconnue	Dépression de la moelle osseuse avec agranulocytose et anémie aplastique et thrombocytopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Inconnue	Carence en vitamine B12
Troubles du système nerveux	Inconnue	Névrite périphérique, neuropathie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Inconnue	Douleur pharyngolaryngée
Troubles gastro-intestinaux	Courante	Douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhée
Troubles hépatobiliaires	Pas connu	Hépatotoxicité
Troubles rénaux et urinaires	Inconnue	Atteinte rénale
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Inconnue	Alopécie, éruption cutanée
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Inconnue	Myopathie et rhabdomyolyse

Troubles de l'appareil reproducteur et du sein	Inconnue	Aménorrhée, dysménorrhée, oligospermie, azoospermie
------------------------------------------------	----------	-----------------------------------------------------

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

En signalant les effets secondaires, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

4.9 Surdosage

La colchicine a une fenêtre thérapeutique étroite et est extrêmement toxique en cas de surdosage. Les patients plus particulièrement exposés au risque de toxicité sont ceux qui présentent une insuffisance rénale ou hépatique, une maladie gastro-intestinale ou une maladie cardiaque, et les patients très jeunes ou très âgés.

Après un surdosage de colchicine, tous les patients, même en l'absence de symptômes précoces, doivent faire l'objet d'une évaluation médicale immédiate.

Clinique :

Les symptômes d'un surdosage aigu peuvent être retardés (environ 3 heures) : nausées, vomissements, douleurs abdominales, gastro-entérite hémorragique, déplétion volumique, troubles électrolytiques, leucocytose, cas graves d'hypotension. La deuxième phase caractérisée par des complications potentiellement mortelles se développe 24 à 72 heures après l'administration du médicament : dysfonctionnement de plusieurs organes, insuffisance rénale aiguë, confusion, coma, neuropathie périphérique motrice et sensorielle croissante, dépression myocardique, pancytopenie, arythmies, insuffisance respiratoire, coagulopathie consomptive. La mort est généralement due à la dépression respiratoire et au collapsus cardiovasculaire. Si le patient survit, la guérison peut être associée à une leucocytose de rebond et à une alopecie réversible qui commencent environ une semaine après l'ingestion initiale.

Thérapie :

Aucun antidote n'est disponible.

Élimination des toxines par lavage gastrique dans l'heure qui suit l'empoisonnement aigu. Considérez que l'administration orale de charbon actif a été prise dans l'heure qui suit la présentation chez les adultes plus de 0,1 mg / kg de poids corporel, et dans l'heure qui suit la présentation chez les enfants, quelle que soit la dose ingérée.

L'hémodialyse est sans effet (grand volume apparent de distribution)

Surveillance clinique et biologique attentive en milieu hospitalier.

Traitement symptomatique et de soutien : régulation de la respiration, maintien de la pression artérielle et de la circulation, correction des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique.

La dose létale varie fortement (7 - 65 mg en une seule prise) mais est généralement

d'environ 20 mg pour les adultes.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : préparations antigoutteuses, sans effet sur le métabolisme de l'acide urique,

Code ATC : M04AC01

Le mécanisme d'action de la colchicine dans le traitement de la goutte n'est pas entièrement connu. Les cristaux d'urate sont phagocytés par les leucocytes. Ceux-ci libèrent des facteurs inflammatoires. La colchicine inhibe ces processus. D'autres caractéristiques de la colchicine, comme l'interaction avec les microtubules, pourraient également contribuer à cette force.

Le début de l'action est d'environ 12 heures après l'administration orale et est maximal après 1 à 2 jours.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La colchicine est rapidement et presque complètement absorbée après administration orale. Les taux plasmatiques maximum sont généralement atteints après 30 à 120 minutes.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 30 %. Elle s'accumule dans les leucocytes.

Élimination

La colchicine est partiellement métabolisée dans le foie et ensuite partiellement excrétée dans la bile. La colchicine est en grande partie (80 %) sous forme inchangée et excrétée sous forme de métabolites dans les fèces, 10-20 % sont excrétés dans l'urine. La demi-vie plasmatique est de 30-60 minutes et dans les leucocytes d'environ 60 heures.

Patients pédiatriques

Il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles chez l'enfant.

5.3 Données de sécurité préclinique

La colchicine provoque des lésions de l'ADN in vitro et des aberrations chromosomiques ont été observées in vivo. Il n'y a pas de données de toxicité connues provenant de ses propres recherches précliniques.

Des études sur les animaux ont montré que la perturbation de la formation des microtubules induite par la colchicine a un effet sur la méiose et la mitose. Après une exposition à la colchicine, une réduction du nombre de spermatozoïdes et des cellules de sperme présentant une morphologie aberrante ont été mis en évidence chez les animaux mâles. Les doses utilisées dans ces études étaient significativement plus élevées que les doses prescrites pour les patients. De fortes doses de colchicine peuvent entraîner une tératogénicité et une embryotoxicité chez la souris, le rat et le lapin.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Amidon prégélatinisé
Glycolate d'amidon sodique
Silice colloïdale anhydre
Acide stéarique

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette de PVC/PVDC avec une feuille opercule d'aluminium. Chaque paquet contient 20, 30, 50, 60, 75, 90 et 100 comprimés.

Certaines tailles de paquet peuvent ne pas être disponibles.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament ou déchet non utilisé doit être éliminé conformément aux exigences locales..

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH
Ernst-Melchior-Gasse 20
1020 Vienne, Autriche

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE BE592213

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

24.09.2021

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

20 Juin 2023
Date d'approbation : 02/2024