

Résumé des Caractéristiques du Produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Colchicine Opocalcium 1 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Colchicine cristalline 1 mg
Excipients à effet notoire : Lactose (49.996 mg), saccharose (20.00 mg)
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable rose, cylindrique, légèrement biconvexe, comportant la gravure « 018 » sur une des faces et sur chacune des faces une barre de sécabilité.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Maladie goutteuse:
 - accès aigu de goutte,
 - adjuvant au début des traitements hypo-uricémiants (urico-éliminateurs, inhibiteurs de la synthèse urique) en prévention des accès aigus de goutte lors de la mobilisation de l'acide urique.
- La colchicothérapie peut s'adresser à d'autres indications plus rares: fièvre méditerranéenne familiale, sclérodermie.
- Population pédiatrique : en cas de fièvre méditerranéenne familiale, la colchicine est indiquée pour la prophylaxie des crises et la prévention de l'amyloïdose.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Remarque : un traitement de longue durée n'est que rarement nécessaire et en général, l'administration de colchicine ne sera poursuivie que pendant une période aussi courte que possible.

La posologie de Colchicine dépend de l'âge du patient, de sa fonction rénale, de sa fonction hépatique et de l'utilisation d'autres médicaments co-administrés notamment, les inhibiteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la P-glycoprotéine (P-gp).

Le traitement par la colchicine doit être réduit ou arrêté en cas de signes d'intolérance.

Accès aigu de goutte :

La colchicine doit être initiée le plus tôt possible, 1 mg dans les 12 premières heures, suivi de 0,5 mg une heure plus tard, et poursuivie les jours suivants à 0,5 mg 2 à 3 fois par jour en

fonction de l'évolution de la pathologie et de la survenue éventuelle de signes d'intolérance. En cas de diarrhée, le traitement par la colchicine doit être réduit ou arrêté.

Prophylaxie des accès aigus de goutte chez le goutteux chronique notamment lors de l'instauration du traitement hypo-uricémiant, 0,5 mg à 1 mg par jour en fonction de l'évolution de la pathologie et de la survenue éventuelle de signes d'intolérance. En cas de diarrhée, le traitement par la colchicine doit être réduit ou arrêté.

Population âgée

La colchicine doit être utilisée avec une extrême prudence chez les patients âgés. Une diminution de la posologie doit être envisagée du fait de l'altération des fonctions hépatiques et rénales.

Il est important de surveiller la survenue éventuelle de signes d'intolérance (les diarrhées notamment) et de diminuer la posologie.

Patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique légère à modérée :

Une diminution de la posologie doit être envisagée du fait de l'altération des fonctions hépatiques et/ou rénales. Il est recommandé de commencer à la dose de 0,5 mg de colchicine.

Une étroite surveillance des effets indésirables et une réduction de la posologie de la colchicine (c'est-à-dire 0,5 mg tous les deux jours) doivent être effectuées en cas d'insuffisance rénale modérée.

Autres indications :

Fièvre méditerranéenne familiale : habituellement 1 comprimé par jour le soir en permanence.

Sclérodémie : 1 comprimé par jour au long cours.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine de 30-59 ml/min/1,73m²), une surveillance étroite est recommandée ainsi qu'une diminution de la dose ou une augmentation de l'intervalle de temps entre deux prises.

Population pédiatrique :

Fièvre méditerranéenne familiale

En cas d'utilisation chez l'enfant, la colchicine ne peut être prescrite que sous la supervision d'un spécialiste ayant les connaissances et l'expérience requises à ce sujet.

Une dose initiale doit être administrée par voie orale et déterminée en fonction de l'âge de l'enfant :

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.

La dose peut s'administrer en une seule prise ; les doses supérieures à 1 mg/jour peuvent être administrées en deux prises par jour.

Chez les patients n'obtenant aucune réponse clinique à la posologie standard, la dose de colchicine doit être progressivement augmentée (p. ex. par paliers de 0,25 mg/palier) jusqu'à maximum 2 mg/jour en vue de maîtriser la maladie. À chaque augmentation de la dose, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite en vue de détecter les éventuels effets indésirables.

Chez les enfants présentant une néphropathie amyloïde, il peut s'avérer nécessaire d'administrer des doses quotidiennes plus élevées allant jusqu'à 2 mg/jour.

En cas de troubles de la fonction rénale ou hépatique, il est nécessaire d'appliquer une surveillance attentive. Chez ces patients, la dose initiale doit être réduite de 50 % (p.ex. ≤ 1 mg/jour).

Mode d'administration

Voie orale.

Le comprimé doit se prendre avec un verre d'eau.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73m²)
- Insuffisance hépatique sévère.
- Association avec un macrolide (sauf spiramycine)
- Utilisation concomitante de colchicine et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 ou d'un inhibiteur de la glycoprotéine P chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques (voir rubrique 4.5).

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 spécialiste ayant les connaissances et l'expérience requises à ce sujet.

Le traitement prophylactique au long cours, qui doit rester l'exception (à la dose quotidienne de 0,5 à 1 mg) nécessite le dépistage systématique des effets secondaires.

En cas d'apparition de douleurs abdominales, de diarrhée, de nausées ou de vomissements (qui peuvent être les premiers signes d'un surdosage), la dose doit être diminuée ou le traitement arrêté.

Avant l'instauration d'un traitement au long cours, il est recommandé :

- d'évaluer la clairance de la créatinine.
- d'apprécier la prescription d'un traitement concomitant susceptible de détériorer la fonction rénale/hépatique, mais aussi d'induire une toxicité médullaire/musculaire.
- d'effectuer une NFS et une numération des plaquettes.
- de surveiller l'apparition de diarrhées, de nausées et de vomissements, premiers signes de surdosage.

La prudence est de rigueur lors de l'administration de colchicine à des sujets âgés ou affaiblis.

Surveillance attentive en cas d'insuffisance rénale ou hépatobiliaire.

En cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine 30-59 ml/min/1,73m²), il est recommandé d'adapter la dose (voir section 4.2).

La colchicine est un substrat du CYP3A4 et de la glycoprotéine P.

L'utilisation concomitante de la colchicine avec des inhibiteurs du CYP3A4 ou de la glycoprotéine P peut être à l'origine d'intoxication par la colchicine : plusieurs cas d'intoxication par la colchicine (parfois d'évolution fatale) ont été rapportés suite à la prise concomitante de colchicine à dose thérapeutique et d'inhibiteurs du CYP3A4 ou de la glycoprotéine P, surtout des macrolides (e.a. la clarithromycine et l'érythromycine) et des antimycosiques (e.a. l'itraconazole et le kétoconazole), mais aussi la ciclosporine, les antagonistes du calcium (le diltiazem et le verapamil), ainsi que le jus de pamplemousse.

Le risque d'interactions à l'origine d'effets indésirables graves est surtout élevé chez les patients rénaux ou hépatiques. Les symptômes sont ceux d'une intoxication à la colchicine (diarrhée sévère, myopathie pouvant aller jusqu'à une rhabdomyolyse, neuropathie, dépression médullaire, atteinte rénale ou hépatique).

Chez les patients ayant une fonction rénale et hépatique normale, il est recommandé

d'envisager de diminuer la dose de colchicine ou d'interrompre le traitement si un traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4 ou d'un inhibiteur de la glycoprotéine P s'avère indispensable (voir section 4.5).

La prudence est également recommandée chez les patients souffrant d'une maladie cardiaque, gastro-intestinale ou présentant des dyscrasies sanguines.

L'utilisation d'anti-diarrhéique risque de masquer certains signes précoces d'intoxication aiguë et ne peut donc être recommandée.

Colchicine Opocalcium contient du saccharose: les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Colchicine Opocalcium contient du lactose: les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Consulter aussi la section 4.5 pour les interactions possibles.

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

- Associations contre-indiquées:

- Macrolides (sauf spiramycine), télithromycine : en raison de l'augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales. Il a été rapporté que l'administration concomitante de macrolides avec un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) tel que la colchicine entraîne une augmentation du niveau sérique de la colchicine.
- Il est recommandé chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques, d'éviter l'utilisation concomitante de colchicine et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 ou d'un inhibiteur de la glycoprotéine P.

- Associations déconseillées :

- Cyclosporine : en raison de l'augmentation des effets indésirables neuromusculaires de la colchicine. En cas d'association avec la ciclosporine, surveillance clinique et biologique (dosage des CPK).
Ne pas dépasser quelques jours de traitement par la colchicine.
- Inhibiteur puissant du CYP3A4 ou inhibiteur de la glycoprotéine P : il est recommandé chez les patients ayant une fonction rénale et hépatique normale, d'envisager de diminuer la dose de colchicine ou d'interrompre le traitement si un traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4 ou par un inhibiteur de la glycoprotéine P s'avère indispensable.
Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante de colchicine et du jus de pamplemousse.

- Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Statines, fénofibrate, digoxine : des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont aussi été rapportés chez des patients sous colchicine qui étaient traités simultanément par une statine ou par le fénofibrate ou par la digoxine.
- Antivitamines K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la colchicine et 8 jours après son arrêt.

- La colchicine interfère avec l'absorption de la cyanocobalamine (vitamine B 12).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Quelques cas exceptionnels d'oligospermies ou azoospermies réversibles à l'arrêt du traitement ont été rapportés avec la colchicine.

Plusieurs cas rapportés dans la littérature et des données épidémiologiques ont montré une amélioration de la fertilité chez la femme atteinte de fièvre méditerranéenne familiale traitée par colchicine.

Grossesse

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique de la colchicine pour le fœtus ou le nouveau-né.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la colchicine pendant le premier trimestre de grossesse, sauf si le rapport bénéfice risque s'avère positif pour la mère et le fœtus.

En cas de grossesse, le traitement peut être poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse si la pathologie le justifie.

Allaitement

La colchicine est excrétée dans le lait maternel, mais à dose thérapeutique, aucun effet chez les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu.

Pendant l'allaitement, la colchicine peut être utilisée pour le traitement de la fièvre méditerranéenne ou la sclérodermie. (Pour le traitement de la goutte, il existe des alternatives, comme les AINS)

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont cités ci-dessous, listés par classe organe et par fréquence.

Les fréquences sont définies en très fréquent ($>$ ou $=$ 1/10), fréquent ($>$ ou $=$ à 1/100 et $<$ à 1/10), peu fréquent ($>$ ou $=$ 1/1000 et $<$ 1/100), rare ($>$ ou $=$ à 1/10000 et $<$ à 1/1000) et très rare ($<$ 1/10000) y compris les cas isolés. Les effets très fréquents et fréquents ont généralement été décrits dans les essais cliniques. Les effets indésirables rares et très rares sont généralement issus des notifications spontanées après commercialisation.

- Affections gastro-intestinales :

Fréquents : douleurs abdominales : diarrhée, nausées, plus rarement vomissements, sont les premiers signes de surdosage. Ils imposent la diminution de la dose ou l'arrêt du traitement.

- Affections du système nerveux :

Apparition possible de névrite périphérique après administration prolongée.

- Affections hématologiques et du système lymphatique :

Peu fréquents : leucopénie, neutropénie, thrombopénie.

De très rares cas de pancytopénies par toxicité médullaire ont été rapportés chez des patients à risque de surdosage en colchicine et/ou chez des patients ayant un traitement susceptible d'induire une toxicité médullaire.

Exceptionnels : l'administration prolongée peut provoquer un effet lympholytique avec

polynucléose relative puis agranulocytose.

- Affections musculo-squelettiques et systémiques :
Très rares : rhabdomyolyse

- Affections des organes de la reproduction et du sein :
Azoospermie: exceptionnelle et réversible à l'arrêt du traitement.

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Rares : Urticaire et éruptions morbilliformes.

- Affections hépatobiliaires:
Fréquence indéterminée : Hépatotoxicité

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 doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---------------------------------------------

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de
Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de
Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
e-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire :
<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

La colchicine présente une marge thérapeutique étroite et est extrêmement toxique en cas de surdosage. Les patients présentant un risque de toxicité sont ceux ayant des troubles de la fonction rénale ou hépatique, une maladie gastro-intestinale ou cardiaque, ainsi que les patients très jeunes ou très âgés. Après un surdosage de colchicine, tous les patients, y compris ceux ne présentant aucun symptôme précoce, doivent faire l'objet d'une évaluation médicale immédiate.

Dose toxique aux environs de 10 milligrammes.

Dose constamment mortelle au-delà de 40 milligrammes.

Intoxication rare, mais gravissime (30 % de mortalité), surtout volontaire.

Clinique:

Les symptômes d'un surdosage aigu peuvent apparaître de manière différée (après un délai moyen de 3 heures) : nausées, vomissements, douleur abdominale, gastroentérite hémorragique, déplétion volémique, anomalies électrolytiques, leucocytose, hypotension dans les cas sévères. La deuxième phase associée aux complications potentiellement fatales se produit dans les 24 à 72 heures suivant l'administration du médicament : dysfonction multi-organique, insuffisance rénale aiguë, confusion, coma, neuropathie périphérique motrice et sensorielle de gravité croissante, dépression myocardique, pancytopenie, troubles du rythme, insuffisance respiratoire, coagulopathie de consommation. Le décès est généralement secondaire à la dépression respiratoire et au collapsus cardiovasculaire. Si le patient survit, le rétablissement peut être associé à une leucocytose de rebond et à une alopecie réversible débutant environ une semaine après la prise initiale.

Traitement:

On ne dispose d'aucun antidote.

Elimination des toxines au moyen d'un lavage gastrique à réaliser endéans l'heure suivant l'intoxication aiguë.

Envisager l'administration de charbon actif endéans l'heure suivant le moment de la prise en charge du patient chez les adultes ayant pris une dose supérieure à 0,1 mg/kg de poids corporel et endéans l'heure suivant le moment de la prise en charge chez les enfants, indépendamment de la dose ingérée.

L'hémodialyse n'a aucun effet (volume de distribution apparent important).

Surveillance clinique et biologique étroite en milieu hospitalier.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: médicaments de la goutte, code ATC: L01CC

Alcaloïde extrait du *Colchicum autumnale*, la colchicine a les propriétés suivantes:

- Anti-inflammatoire non spécifique et antigoutteux: par diminution de l'afflux leucocytaire et inhibition de la phagocytose, il y a une diminution de la réponse inflammatoire.

Il y a une inhibition de la phagocytose des micro-cristaux d'urate, d'où ralentissement de la production d'acide lactique et maintien d'un pH local normal, l'acidité favorisant la précipitation des cristaux d'urate qui est le "primum movens" de la crise de goutte.

- La colchicine n'est pas un analgésique et n'a aucune influence sur l'excrétion d'acide

urique ni sur l'uricémie.

- Action antimitotique: arrêt ou inhibition des divisions cellulaires au stade de la métaphase et de l'anaphase.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption digestive

Administrée par voie orale, la colchicine est très rapidement absorbée dans le tractus gastro-intestinal, au niveau jéjuno-iléal. Dès le premier passage hépatique, elle est en majeure partie métabolisée en dérivés désacétylés. Répondant à l'intensité des phénomènes métaboliques à ce niveau, l'excrétion biliaire de la colchicine est très importante. C'est précisément ce taux élevé d'excrétion biliaire qui, joint à l'accélération du turnover au niveau de l'épithélium intestinal où une partie de la substance administrée est restée fixée, rend compte des classiques effets d'ordre digestif (diarrhée et douleurs abdominales) attachés à la prise orale de colchicine, et en explique aussi la précocité d'apparition.

Diffusion et demi-vie plasmatique

La colchicine a une diffusion rapide. Après administration orale, le pic plasmatique est atteint en moins de deux heures (entre 1/2 h et 2 h).

Injectée par voie intraveineuse, la colchicine a une demi-vie plasmatique brève, puisqu'elle n'excède pas vingt minutes.

La colchicine pénètre ainsi massivement dans les leucocytes circulants, où sa concentration peut atteindre des valeurs de dix fois supérieures à celles qui sont relevées dans le plasma. Elle se maintient en plateau à ce taux élevé pendant vingt-quatre heures. La décroissance est lente. On peut trouver des quantités de colchicine intraleucocytaire non négligeables plus d'une semaine après une injection intraveineuse unique.

Répartition dans l'organisme

La colchicine se distribue dans un espace plus grand que celui du territoire extracellulaire. Sa fixation tissulaire est importante dans le foie, la rate, les reins et le tractus digestif; elle est, en revanche, faible dans le cerveau, le coeur et les muscles.

Elle passe la barrière foeto-placentaire, et sa présence a été mise en évidence dans le lait maternel.

Biotransformations

La colchicine est partiellement désacétylée par le foie. Tous les métabolites formés n'ont pas encore été identifiés. Dans des conditions physiologiques, une fraction de 10 à 20 % de la dose administrée est éliminée sous forme inchangée.

La voie d'élimination préférentielle de la colchicine et de ses métabolites est biliaire, et donc fécale. Les urines ne représentent qu'une voie accessoire assurant l'excrétion de 20 à 30 % de la dose dispensée, en grande partie sous forme non métabolisée.

En cas d'insuffisance hépatique, on observe une élévation des concentrations plasmatiques initiales, puis un raccourcissement de la demi-vie avec une plus grande rapidité de passage de la molécule du secteur plasmatique aux territoires tissulaires, toutes modifications traduisant une réduction de la captation hépatique de nature à majorer le risque d'intolérance.

Population pédiatrique

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible concernant les enfants.

5.3 Données de sécurité préclinique

Potentiel mutagène : Des données de la littérature ont mis en évidence que la colchicine induit une aneuploïdie sans modifications structurales de l'ADN. La colchicine n'est pas

considérée comme mutagène ou clastogène.

Etudes de reproduction: Les études non cliniques (rongeurs et non rongeurs) indiquent que la colchicine a des effets délétères sur: la fertilité masculine (développement des spermatozoïdes) et féminine, l'implantation, le développement embryonnaire précoce, l'organogenèse et le développement embryo-fœtal à un stade avancé.

La plupart des effets ont été observés après administration par voie parentérale de la colchicine.

Potentiel carcinogène: Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec la colchicine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Erythrosine - Lactose monohydraté - Stéarate de magnésium - Povidone - Saccharose.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Stabilité : voir date d'échéance imprimée sur l'emballage (Exp. : mois-année = date limite d'utilisation). La date de péremption est le 1er jour du mois précisé.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C à l'abri de la lumière

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 20 comprimés

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

MAYOLY BENELUX
Rue du Cours d'Eau,10
B-1428 Lillois

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE260057

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

01.07.1961

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :

Mise à jour: 06/2022
Approbation: 11/2022