

## MENTIONS LEGALES COMPLETES

La colchicine a une marge thérapeutique étroite et les posologies maximales mentionnées ne doivent pas être dépassées.

Les diarrhées, les nausées et les vomissements peuvent être les premiers signes d'un surdosage en colchicine. Les patients doivent être informés de ces signes de potentiel surdosage. Une diminution des posologies ou un arrêt du traitement devra alors être envisagé.

### 1) DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

COLCHICINE OPOCALCIUM 1 mg, comprimé sécable

### 2) COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Colchicine ..... 1 mg

Pour un comprimé sécable.

Excipients à effet notoire : lactose, saccharose.

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) DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

- Accès aigu de goutte,
- Prophylaxie des accès aigus de goutte chez le goutteux chronique notamment lors de l'instauration du traitement hypo-uricémiant,
- Autres accès aigus microcristallins: chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite,
- Maladie périodique,
- Maladie de Behçet,
- Traitement de la péricardite aiguë idiopathique en association aux traitements anti-inflammatoires conventionnels (AINS ou corticoïdes) chez les patients présentant un premier épisode de péricardite ou une récurrence (avec CRP anormale), à l'exclusion des péricardites post-opératoires de chirurgie cardiaque.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

##### Posologie

##### Accès aigu de goutte

La posologie doit être adaptée en fonction de l'efficacité obtenue et de la tolérance.

La colchicine est plus efficace quand elle est donnée précocement (de préférence dans les 12 premières heures et jusqu'à 36 heures après l'accès aigu) et des doses faibles doivent être privilégiées.

|                                   | <b>Prise en charge PRECOCE (jusqu'à 36h) des accès de crise aigus de goutte chez le patient SANS facteur de risque de toxicité</b> | <b>Posologie maximale à ne jamais dépasser chez le patient SANS facteur de risque de toxicité</b> |
|-----------------------------------|--|---|
| 1 <sup>er</sup> jour              | 1 mg à 2 mg<br>(soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)   | 3 mg<br>(soit 1 mg 3 fois par jour)   |
| 2 <sup>ème</sup> jour             | 1 mg à 2 mg<br>(soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)   | 2 mg<br>(soit 1 mg 2 fois par jour)   |
| 3 <sup>ème</sup> jour             | 1 mg à 2 mg<br>(soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)   | 2 mg<br>(soit 1 mg 2 fois par jour)   |
| 4 <sup>ème</sup> jour et suivants | 1 mg   | 1 mg  |

La dose maximale de colchicine par prise est de 1 mg. Les prises de COLCHICINE OPOCALCIUM par comprimé ou demi-comprimé doivent être réparties dans la journée.

La posologie de 3 mg, représente la posologie **A NE JAMAIS DEPASSER** et doit être réservée à la prise en charge tardive d'accès aigus pour le 1<sup>er</sup> jour de traitement uniquement.

Dans tous les cas, réduire la posologie en cas de diarrhée et adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale et de facteur de risque de toxicité.

Patients âgés (en particulier > 75 ans) et patients présentant un facteur de risque de toxicité (voir rubrique 4.4).

Il est fortement déconseillé de dépasser la dose de 2 mg de colchicine (en plusieurs prises) le premier jour. Il est recommandé de surveiller la survenue éventuelle de signes d'intolérance (les diarrhées notamment) et de diminuer la posologie si nécessaire.

Réduire la posologie à 0,5 mg de colchicine (1/2 comprimé) en cas de diarrhée.

#### **Prophylaxie des accès aigus de goutte / autres accès aigus microcristallins / maladie de Behçet**

1 mg de colchicine par jour.

Réduire la posologie à 0,5 mg de colchicine (1/2 comprimé) en cas de diarrhée.

Patients âgés (en particulier > 75 ans) et patients présentant un facteur de risque de toxicité (voir rubrique 4.4).

Il est recommandé de commencer à la dose de 0,5 mg de colchicine (1/2 comprimé) par jour et d'adapter la posologie si nécessaire en fonction de la réponse clinique.

#### **Maladie périodique**

##### Adulte

1 mg à 2 mg de colchicine par jour.

Il est recommandé d'augmenter la posologie par palier de 0,5 mg (1/2 comprimé) jusqu'à un maximum de 2 mg de colchicine par jour en fonction de la réponse clinique et biologique.

##### Enfant

La posologie doit être adaptée en fonction de l'âge :

- Enfant ≤ 5 ans : 0,5 mg de colchicine/jour (demi-comprimé)
- Enfant de 5 à 10 ans : 1 mg de colchicine par jour (1 comprimé)
- Enfant ≥ 10 ans : 1,5 mg de colchicine par jour (1,5 comprimé).

La posologie de colchicine sera augmentée de façon progressive par palier de 0,5 mg jusqu'à un maximum de 2 mg/jour. Toute augmentation de la posologie doit être associée à une surveillance de la tolérance.

### **Péricardite aiguë idiopathique (premier épisode ou récidive)**

La colchicine est prescrite en association aux traitements anti-inflammatoires conventionnels (AINS ou corticoïdes).

#### **Adultes**

La dose doit être ajustée au poids du patient.

Pour un poids corporel inférieur à 70 kg (<70 kg), la dose est de 0,5 mg de colchicine (1/2 comprimé) par jour.

Pour un poids corporel supérieur à 70 kg ( $\geq$  70 kg), la dose est de 0,5 mg de colchicine deux fois par jour (1/2 comprimé deux fois par jour).

La durée du traitement est de 3 mois.

#### **Population pédiatrique**

Il existe peu de données sur l'utilisation de la colchicine chez les enfants présentant une péricardite aiguë idiopathique (premier épisode ou récidive), l'utilisation de la colchicine dans ce sous-ensemble de la population n'est pas recommandée.

### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Association avec un macrolide (sauf spiramycine).
- Association avec la pristinamycine.
- Péricardite aiguë idiopathique (premier épisode ou récidive) survenant au cours de la grossesse du fait de la nécessité de l'association aux traitements anti-inflammatoires conventionnels. [Voir rubrique 4.6.](#)

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

La prise de ce médicament est déconseillée en association avec le vérapamil, la ciclosporine, le télaprévir, les inhibiteurs de protéases boostés par le ritonavir, les antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole, voriconazole, posaconazole) ([voir rubrique 4.5](#)).

Pour éviter tout surdosage, ne pas associer avec un traitement contenant déjà de la colchicine.

#### **Précautions d'emploi**

- Avant l'instauration d'un traitement par colchicine :
  - il est recommandé, en particulier chez les personnes âgées, 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.
- En cas d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance hépatique, il est recommandé, au cours du premier mois de traitement :
  - d'effectuer une NFS et une numération des plaquettes,
  - de réévaluer la clairance de la créatinine.
- Informer systématiquement les patients lors de la prescription et de la délivrance de colchicine sur :
  - les premiers signes de surdosages (diarrhées, nausées, vomissements) et la nécessité de consulter en cas d'apparition de ces signes,
  - l'importance de la bonne compréhension du schéma posologique,
  - la nécessité de signaler aux professionnels de santé la prise de ce traitement avant toute nouvelle prescription ou délivrance d'un autre médicament.
- En cas de traitement au long cours, surveiller par dosage des Plaquettes, NFS et de la créatinine surtout pendant le premier mois de traitement.

- En cas de traitement pour Péricardite aiguë idiopathique (premier épisode ou récurrence), il conviendra de réaliser un bilan étiologique par dosage de la CRP et de la troponine avant l'instauration du traitement par la colchicine.

### **Mises en garde spéciales**

#### Liées aux excipients :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### **Associations contre-indiquées**

##### **(Voir rubrique 4.3)**

+ **Macrolides (telithromycine, azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine).**

Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.

+ **Pristinamycine**

Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.

#### **Associations déconseillées**

##### **(voir rubrique 4.4)**

+ **Ciclosporine**

Risque d'addition des effets indésirables neuromusculaires et augmentation de la toxicité de la colchicine avec risque de surdosage par inhibition de son élimination par la ciclosporine, notamment en cas d'insuffisance rénale préexistante.

+ **Vérapamil**

Risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par le vérapamil.

+ **Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir**

Augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.

+ **Télaprévir**

Risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par diminution de son métabolisme, en particulier chez l'insuffisant rénal et hépatique.

+ **Inhibiteurs puissants du CYP3A4**

Risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par l'inhibiteur.

#### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

+ **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.

+ **Inhibiteurs de l'HMGCoA réductase (atorvastatine, fluvastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine)**

Risque de majoration des effets indésirables musculaires de ces substances, et notamment de rhabdomyolyse. Surveillance clinique et biologique, notamment au début de l'association.

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

En cas de péricardite aiguë idiopathique (premier épisode ou récurrence) survenant au cours de la grossesse, la colchicine est contre-indiquée compte-tenu de l'association avec les AINS. [Voir rubrique 4.3.](#)

Dans les autres indications, en cas de grossesse, le traitement peut être poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse si la pathologie le justifie.

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

Sans objet.

#### **4.8. Effets indésirables**

Les effets secondaires sont cités ci-dessous, listés par classe organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  et  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  et  $< 1/1000$ ) 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.

##### **Liés à la colchicine :**

###### *Affections gastro-intestinales*

Fréquents: diarrhée, nausées, vomissements. Ce sont les premiers signes d'un surdosage. Réduire les doses ou arrêter le traitement.

###### *Affections musculo-squelettiques et systémiques*

Peu fréquents: troubles neuromyopathiques réversibles à l'arrêt du traitement.

Très rares cas de rhabdomyolyse.

###### *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 ([voir rubrique 4.4](#)).

###### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Rares: urticaire et éruptions morbilliformes.

###### *Troubles des organes de la reproduction et du sein*

Exceptionnel: azoospermie, réversible à l'arrêt du traitement.

##### **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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

#### **4.9. Surdosage**

Intoxication rare mais gravissime dans des contextes volontaires et involontaires (marge thérapeutique étroite et interactions médicamenteuses).

## Clinique

- Latence : 2 à 10 heures (retardé en cas d'association avec un inhibiteur de la motricité digestive).
- Troubles digestifs : douleurs abdominales diffuses, vomissements, diarrhées profuses parfois sanglantes entraînant une déshydratation.
- Troubles cardio-circulatoires : hypotension voire choc cardiogénique.
- Défaillance multiviscérale, qui survient en général le 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> jour.
- Troubles hématologiques : pancytopenie par aplasie médullaire (risque infectieux et/ou hémorragique).
- Polypnée fréquente.
- Alopécie le 10<sup>ème</sup> jour, neuropathie périphérique, et rare SIADH.
- Facteur pronostics péjoratifs : survenue pendant les 48 premières heures d'une hyperleucocytose transitoire marquée et d'un TP < 20 %.
- Toxicité rénale aiguë avec oligurie et hématurie.
- Evolution imprévisible. Mort, en général le 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> jour par déséquilibre hydro-électrolytique, choc septique ou arrêt respiratoire (paralysie ascendante) ou collapsus cardio-vasculaire.

## Traitement

Lors d'une intoxication aiguë récente, élimination du toxique par charbon activé ou lavage gastrique selon le contexte.

Dans tous les cas, surveillance clinique et biologique constante en milieu hospitalier et traitement symptomatique adapté.

Pas d'antidote spécifique de la colchicine.

Inefficacité de l'hémodialyse (volume apparent de distribution élevé).

## **5) PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Antigoutteux. Anti-inflammatoire. Code ATC: M04AC01.**

#### Mécanisme d'action

La colchicine diminue l'afflux leucocytaire, inhibe la phagocytose des micro-cristaux d'urate et freine donc la production d'acide lactique en maintenant le pH local normal (l'acidité favorisant la précipitation des cristaux d'urate qui est le *primum movens* de la goutte).

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Après administration orale la colchicine est rapidement absorbée au niveau du jéjunum et de l'iléon. L'absorption orale est très variable, entre 24 et 88% de la dose administrée avec une moyenne de 45%. La colchicine absorbée par voie orale subit un cycle entérohépatique.

Un mécanisme d'efflux via des glycoprotéines P (P-gp) transportant la colchicine des entérocytes vers la lumière intestinale et un métabolisme partiel de la colchicine via des CYP3A4 entériques sont décrits pouvant expliquer la variabilité d'absorption inter-individuelle.

Après administration d'une dose orale unique de 1 mg, le pic plasmatique est atteint entre 30 et 90 minutes avec un Cmax à  $5.64 \pm 1.37$  ng/mL (intervalle : 4.00-7.58).

Dans une étude de doses multiples (1 mg/j pendant 15 jours), la concentration à l'équilibre est atteinte en 8j après la première administration avec des concentrations entre 0.3 et 2.5 ng/ml.

Le volume de distribution est de 7-10 l/kg suggérant une distribution tissulaire importante. Les concentrations en colchicine sont importantes dans les leucocytes, le rein, le foie et la rate. Les concentrations sont faibles dans le myocarde, les muscles squelettiques et les poumons.

Elle se fixe sur tous les tissus, principalement la muqueuse intestinale, le foie, les reins et la rate à l'exception du myocarde, des muscles squelettiques et des poumons.

La fixation de la colchicine entraîne une accumulation tissulaire dès que la posologie journalière dépasse 1 mg, pouvant entraîner des effets toxiques.

La liaison à l'albumine est modérée (40%).

La colchicine est métabolisée en deux métabolites primaires : 2-O-demethylcolchicine et la 3-O-demethylcolchicine (2-DMC et 3-DMC) et en un métabolite mineur : la 10-O-demethylcolchicine. Les études *in-vitro* sur microsomes hépatiques humains ont montré que les CYP3A4 interviennent dans le métabolisme de la colchicine en 2-DMC et 3-DMC. Les taux plasmatiques de ces métabolites sont minimes (moins de 5% de la molécule mère).

Plus de 2/3 de la colchicine est éliminée dans les fèces (voie biliaire) et 15 à 30% est excrétée dans les urines dans les premières 24h. L'élimination rénale dépend de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire.

La demi-vie d'élimination varie entre 20 et 40h.

La colchicine n'est pas éliminée par hémodialyse.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Sans objet.

## **6) DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Saccharose, stéarate de magnésium, polyvidone, laque aluminique d'érythrosine (E127), lactose.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

4 ans

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

15 ou 20 comprimés sécables sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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**

### **LABORATOIRES MAYOLY SPINDLER**

6, AVENUE DE L'EUROPE

78400 CHATOU

Standard : Tél. : 01 34 80 55 55

Information médicale : Tél. : 01 34 80 72 60

## **8) NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

· 34009 362 750 9 6 : 20 comprimés sécables sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium).

. 34009 300 409 3 5 : 15 comprimés sécables sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium).

#### **9) DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 03 février 1995  
Date du dernier renouvellement : 03 février 2010.

#### **10) DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

08 janvier 2018

#### **11) DOSIMETRIE**

Sans objet.

#### **12) INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

Boîte de 20 : Remb. Séc. Soc. à 65 % - Agréé Collect. - Prix : 2,51 € - CTJ : 0,09 à 0,53 €.

Boîte de 15 : Remb. Séc. Soc. à 65 % - Agréé Collect. - Prix : 1,96 € - CTJ : 0,10 à 0,59 €.