

INFORMATION POSOLOGIQUE

Pr pms-COLCHICINE

Comprimés de colchicine, USP

0,6 mg

Traitement de la goutte

PHARMASCIENCE INC.
6111, avenue Royalmount, bureau 100
Montréal, (Québec)
H4P 2T4

Date de révision :
05 juillet 2016
Version 1: 2022-11-03

www.pharmascience.com

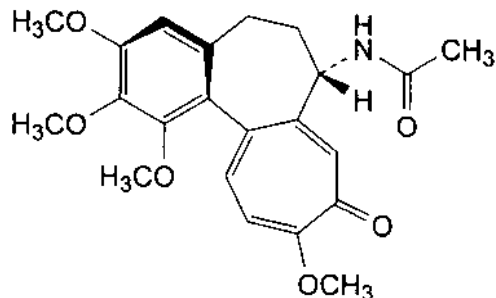
N° de contrôle : 196333

Pr pms-COLCHICINE Comprimé de 0.6 mg

Traitement de la goutte

Préparations sans effets sur le métabolisme d'acide urique

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₂H₂₅NO₆

Masse moléculaire : 399.4 g/mol

PHARMACOLOGIE

La colchicine est un alcaloïde extrait de plante appartenant au genre *Colchicum* (*Colchicum autumnale*) qui est une poudre hydrosoluble de couleur jaune pâle qui noircit avec l'exposition à la lumière.

La consommation de colchicine orale subit un cycle entéro-hépatique. Elle est absorbée rapidement dans les voies gastro-intestinales. Le médicament et ses métabolites sont distribués dans les leucocytes, les reins, le foie, la rate et l'intestin.

La concentration plasmatique maximale est atteinte entre 0.5 et 2 heures après l'ingestion. La demi-vie de la phase distribution est d'environ 20 minutes dans le plasma et de 60 heures dans les leucocytes. 50% du médicament se fixe aux protéines plasmatiques. La concentration est plus élevée pour les leucocytes interne que pour la concentration plasmatique.

La manière dont la colchicine est métabolisée n'est pas encore entièrement comprise. Elle est métabolisée dans le foie et est excrété principalement dans les matières fécales avec un 10-20% qui est excrété dans l'urine. La colchicine s'accumule dans les tissus dès que posologie quotidienne est supérieur à 1 mg, qui peut entraîner des effets toxique. Une maladie rénale grave pourrait prolonger la demi-vie d'élimination.

La colchicine traverse la barrière placentaire et est excrété dans le lait maternel.

Même si le mode d'action de la colchicine pour le soulagement de la goutte n'est pas entièrement compris, elle est connue pour réduire la réponse inflammatoire suite à la déposition de cristaux d'urate en inhibant la migration des leucocytes; pour interférer avec la déposition de l'urate en

diminuant la production d'acide lactique produit par les leucocytes; pour interférer avec la formation de quinines et pour diminuer la phagocytose et la réaction anti-inflammatoire subséquente.

L'effet anti-inflammatoire de la colchicine est relativement sélectif pour l'arthrite goutteuse aiguë. Elle n'est pas un analgésique ni un agent uricosurique et elle ne préviendra pas la progression vers l'arthrite goutteuse chronique. Elle possède un effet inhibiteur et prophylactique qui aide à diminuer l'incidence des crises aiguës.

Étude comparative de biodisponibilité

Une étude pivot, unicentrique, randomisée, sur une seule dose, à l'insu, croisée en deux séquences et deux traitements a été conduite chez 34 volontaires sains de sexe masculin dans des conditions de jeûne pour comparer les comprimés pms-COLCHICINE 0,6 mg (Pharmascience inc.) aux comprimés COLCHICINE-ODAN 0,6 mg (Odan Laboratoires Ltd.). Un résumé des données pharmacocinétiques est présenté dans la table suivante.

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Colchicine (1 x 0,6 mg comprimé – à jeun) De données mesurées non corrigée pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
AUC ₀₋₇₂ (pg·h/mL)	15457,6 16029,3 (25,,8)	16324,5 16713,6 (21,8)	94,69	89,53 – 100,14
AUC ₁ (pg·h/mL)	17827,6 18487,9 (26,2)	18702,9 19154,7 (22,1)	95,32	90,25 – 100,67
C _{max} (pg/mL)	2068,1 2208,7 (35,4)	2130,8 2216,6 (27,9)	97,06	88,39 – 106,57
T _{max} [§] (h)	1,05 (0,50 – 2,50)	1,00 (0,75 – 2,03)		
T _{1/2} [€] (h)	29,91 (17,5)	29,68 (15,8)		

* comprimé de pms-COLCHICINE 0,6 mg, Pharmascience inc., Montréal, Québec, Canada

† comprimé de colchicine 0,6 mg, Odan Laboratories Ltd., Montréal, Québec, Canada

§ Médiane (étendue)

€ Moyenne arithmétique (CV %)

INDICATIONS

- Goutte : prophylaxie et traitement des crises de goutte chez les adultes.
La colchicine est efficace pour soulager la douleur des crises aiguës, en particulier si le traitement est amorcé au début de la crise et avec une dose adéquate. De nombreux thérapeutes utilisent la colchicine comme traitement à intervalles afin de prévenir les crises de goutte aiguës.
- Fièvre méditerranéenne familiale - FMF (polysérosite récurrente familiale)

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients avec une maladie gastro-intestinale, hépatique, rénale et cardiaque grave.
- Les patients avec une hypersensibilité connue à la colchicine.
- Les patients avec une insuffisance rénale ou hépatique ne devraient pas recevoir pms-COLCHICINE en concomitance avec de la glycoprotéine P ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4.
- La combinaison du pms-COLCHICINE associé à la cyclosporine ou à un inhibiteur puissant du 3A4 doit être évitée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique. Cela peut être fatal.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde :

Interactions médicamenteuses

La colchicine est un substrat pour la sous-famille de l'isoforme (CYP3A) du cytochrome P450 3A et pour le transporteur d'efflux, la glycoprotéine P (P-gp). La clarithromycine et les autres macrolides sont connus pour inhiber le CYP3A et la P-gp. Lorsque la colchicine et la clarithromycine sont administrées en concomitance, l'inhibition de la P-gp et/ou du CYP3A4 par la clarithromycine peut entraîner une exposition accrue à la colchicine, ce qui pourrait provoquer des préoccupations d'innocuité cliniquement importantes. Les patients doivent être surveillés pour les symptômes cliniques d'une toxicité par la colchicine. Certains rapports de post-commercialisation signalent une toxicité de la colchicine avec l'utilisation concomitante de colchicine et de clarithromycine.

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale et/ou qui sont âgés, la colchicine et la clarithromycine ne devraient pas être utilisées en concomitance en raison du risque de toxicité de la colchicine. Des décès ont été signalés chez certains de ces patients.

Il a été démontré que la colchicine entraînait une malabsorption réversible de la vitamine B₁₂, apparemment en altérant la fonction de la muqueuse iléale.

Dyscrasie sanguine : des incidences de myélosuppression, leucopénie, granulocytopénie, thrombocytopénie et d'anémie aplastique ont été signalées avec la colchicine utilisée à des doses thérapeutiques.

Grossesse :

La division cellulaire chez les animaux et les plantes peut être interrompue par la colchicine. Chez certaines espèces animales, sous certaines conditions, elle a produit des effets tératogènes et a affecté négativement la spermatogenèse. Si le médicament est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte pendant qu'elle le prend, elle devrait être avisée des risques potentiels pour le fœtus. Malgré qu'on n'ait pas démontré de tels effets chez les humains, l'information disponible pertinente est rare. Compte tenu de ce qui précède, la colchicine n'est pas recommandée pour utilisation pendant la grossesse.

Toxicité neuromusculaire : De la toxicité neuromusculaire et de la rhabdomyolyse induites par la colchicine ont été signalées avec un traitement chronique en doses thérapeutiques. Les patients avec une dysfonction rénale et les patients âgés, même ceux avec une fonction rénale et hépatique normale, sont plus à risque. L'utilisation concomitante de l'atorvastatine, la simvastatine, la pravastatine, la fluvastatine, le gemfibrozil, le fénofibrate, l'acide fénofibrique, ou le benzafibrate (eux-mêmes associés à la myotoxicité) ou de la cyclosporine avec la colchicine peut potentialiser le développement d'une myopathie. Une fois la colchicine interrompue, les symptômes se résorbent généralement dans un délai d'une semaine à plusieurs mois.

Précautions :

Il est conseillé de procéder régulièrement à des analyses sanguines car l'administration prolongée de la colchicine pourrait causer de dyscrasie sanguine.

La colchicine est une substance toxique et doit être administrée sous la surveillance d'un médecin. Étant donné que l'administration de la colchicine subit de fortes variations, seule la posologie prescrite doit être suivie rigoureusement.

À utiliser avec précaution chez les patients gériatriques ou affaiblis et chez ceux atteints d'une maladie cardiaque, rénale ou gastro-intestinale. La réduction de la dose peut s'avérer nécessaire dans ces cas et elle est indiquée en présence de faiblesse, d'anorexie, de nausée, de vomissement ou de diarrhée. Se reporter à la section Contre-indications.

Grossesse : pms-COLCHICINE n'est pas recommandé pour utilisation pendant la grossesse. (Se reporter à la section Mises en garde)

Allaitement : On ignore si la colchicine est distribuée dans le lait maternel chez l'humain. pms-COLCHICINE ne devrait pas être utilisé par les femmes qui allaitent.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité du traitement du FMF par la colchicine n'ont pas été établies chez les patients de 12 ans et moins. La colchicine n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques pour la prophylaxie ou le traitement des crises de goutte. Gardez hors de la portée des enfants. Des surdoses mortelles soit accidentelles ou intentionnelles ont été signalées chez les adultes et les enfants qui ont ingéré la colchicine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions à la colchicine semblent être liées à la dose. Les symptômes les plus dominants sont attribuables au tractus gastro-intestinal (p. ex., nausée, vomissement, douleur abdominale, diarrhée) et peuvent être particulièrement préoccupants en présence d'ulcère gastroduodéal ou de colopathie spasmodique. À des doses toxiques, la colchicine peut provoquer une diarrhée grave, des lésions vasculaires généralisées et des lésions rénales, avec hématurie et oligurie. De la faiblesse musculaire, laquelle disparaît avec l'interruption du traitement, de l'urticaire, la dermatite et le purpura ont aussi été signalés. L'hypersensibilité à la colchicine est une occurrence très rare, mais il convient de la garder à l'esprit. L'apparition de l'un des symptômes mentionnés précédemment peut exiger la réduction de la dose ou l'interruption du médicament. Lorsqu'elle est administrée sur une période prolongée, la colchicine peut causer une agranulocytose, une anémie aplastique, une névrite périphérique et une perte de cheveux.

Certains rapports de post-commercialisation signalent une toxicité de la colchicine avec l'utilisation concomitante de clarithromycine et de colchicine, particulièrement chez les personnes âgées, dont certaines se sont produites chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Des décès ont été signalés chez certains de ces types de patients (se reporter à la section Mises en garde).

Expérience post-commercialisation

Des manifestations toxiques graves associées à la colchicine comprennent la myélosuppression, la coagulation intravasculaire disséminée, et les troubles rénaux, hépatiques, circulatoires et du système nerveux central.

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec la colchicine. Ces derniers se sont généralement résorbés lors de l'interruption temporaire du traitement ou de la réduction de la dose de colchicine.

Neurologique : neuropathie sensorimotrice

Dermatologique : alopécie, éruption maculopapuleuse, purpura, éruption cutanée

Digestif : crampes abdominales, douleurs abdominales, diarrhée, intolérance au lactose, nausée, vomissement

Hématologique : leucopénie, granulocytopénie, thrombocytopénie, pancytopenie, anémie aplastique

Hépatobiliaire : taux élevés d'AST, taux élevés d'ALT

Musculosquelettique : myopathie, taux élevés de CPK, myotonie, faiblesse musculaire, douleur musculaire, rhabdomyolyse

Reproduction : azoospermie, oligospermie

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php) (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php) (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie

Crises de goutte :

Le traitement des crises de goutte chez les adultes (>18 ans) :

La dose recommandée de pms-COLCHICINE est de 1,2 mg (2 comprimés) au premier signe de la crise, suivie par une dose de 0,6 mg (1 comprimé) une heure plus tard.

La dose maximale recommandée est de 1,8 mg sur une période d'une heure. Attendre 12 heures pour reprendre la dose prophylactique. Attendre au moins trois jours avant de répéter.

Le traitement des crises de goutte par pms-COLCHICINE n'est pas recommandé chez les patients recevant une dose prophylactique de colchicine et d'inhibiteurs du CYP3A4.

Prophylaxie des crises de goutte chez les adultes (>18 ans) :

La dose recommandée de pms-COLCHICINE est de 0,6 mg une ou deux fois par jour. La dose maximale recommandée ne doit pas être supérieure à 1,2 mg par jour. La prudence s'impose lorsqu'on administre la colchicine chez les patients âgés; réduire la dose prophylactique quotidienne de 50% pour les individus âgés de plus de 70 ans.

Fièvre méditerranéenne familiale (FMF) :

Traitement de la FMF chez les patients âgés de plus de 12 ans :

La dose recommandée de colchicine pour la FMF est de 1,2 mg à 2,4 mg par jour. La dose devrait être augmentée au besoin pour contrôler la maladie et selon la tolérance par incréments de 0,3 mg/jour, jusqu'à une dose quotidienne maximale recommandée de 2,4 mg. Si des effets secondaires intolérables se manifestent, la dose devrait être réduite par incréments de 0,3 mg/jour. La dose quotidienne totale de pms-COLCHICINE peut être administrée en une seule dose ou en deux doses distinctes.

Modification de la dose pour l'administration concomitante de médicaments pouvant causer une interaction

Traitement concomitant :

L'administration concomitante de colchicine avec des médicaments connus pour inhiber le CYP3A4 et/ou la glycoprotéine P (P-gp) augmente le risque des effets toxiques provoqués par la colchicine (Tableau 1). Si les patients prennent ou ont récemment terminé un traitement par les médicaments inscrits au tableau 1 au cours des 14 jours précédents, les ajustements de la dose sont indiqués dans le tableau ci-dessous. (Se reporter à la section Mises en garde et interactions)

Tableau 1 : L'ajustement de la dose de colchicine pour l'administration concomitante avec des médicaments causant une interaction en l'absence d'une solution de rechange¹

Médicament	Résultat noté ou escompté	Crises de goutte				FMF	
		Prophylaxie des crises de goutte		Traitement des crises de goutte		Dose initiale prévue	Dose ajustée
		Dose initiale prévue	Dose ajustée	Dose initiale prévue	Dose ajustée		
Inhibiteurs puissants du CYP3A4							
Atazanavir Clarithromycine Darunavir/ Ritonavir ³ Indinavir Itraconazole Kétoconazole Lopinavir/ Ritonavir ³ Néfazodone Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Télithromycine Tipranavir/ Ritonavir ³	Augmentation importante des taux plasmatiques de colchicine ¹ ; une toxicité mortelle de la colchicine a été signalée avec la clarithromycine, un inhibiteur puissant du CYP3A4. De la même manière, une augmentation importante des taux plasmatiques de colchicine est prévue avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.	0,6 mg deux fois par jour 0,6 mg une fois par jour	0,3 mg une fois par jour 0,3 mg une fois tous les deux jours	1,2 mg (2 comprimés) suivie de 0,6 mg (1 comprimé) 1 heure plus tard. Dose à ne pas répéter avant 3 jours.	0,6 mg (1 comprimé) x 1 dose, suivie de 0,6 mg (½ comprimé) 1 heure plus tard. Dose à ne pas répéter avant 3 jours.	Dose quotidienne maximale de 1,2 à 2,4 mg	Dose quotidienne maximale de 0,6 mg (possibilité d'administrer une dose de 0,3 mg deux fois par jour)
Inhibiteurs modérés du CYP3A4							
Amprénavir ³ Aprépitant Diltiazem Érythromycine Fluconazole Fosamprenavir ³ (promédicament de l'amprénavir) Jus de pamplemousse Vérapamil	Une augmentation importante de la concentration plasmatique de colchicine est prévue. Une toxicité neuromusculaire a été signalée par les interactions du diltiazem et du vérapamil.	0,6 mg deux fois par jour 0,6 mg une fois par jour	0,3 mg deux fois par jour ou 0,6 mg une fois par jour 0,3 mg une fois tous les deux jours	1,2 mg (2 comprimés) suivie de 0,6 mg (1 comprimé) 1 heure plus tard. Dose à ne pas répéter avant 3 jours.	1,2 mg (2 comprimés) x 1 dose. Dose à ne pas répéter avant 3 jours.	Dose quotidienne maximale de 1,2 à 2,4 mg	Dose quotidienne maximale de 1,2 mg (possibilité d'administrer une dose de 0,6 mg deux fois par jour)

Médicament	Résultat noté ou escompté	Crises de goutte				FMF	
		Prophylaxie des crises de goutte		Traitement des crises de goutte		Dose initiale prévue	Dose ajustée
		Dose initiale prévue	Dose ajustée	Dose initiale prévue	Dose ajustée		
Inhibiteurs de la P-gp²							
Cyclosporine Ranolazine	Augmentation importante des taux plasmatiques de colchicine ¹ ; une toxicité mortelle de la colchicine a été signalée avec la cyclosporine, un inhibiteur de la P-gp. De la même manière, une augmentation importante des taux plasmatiques de colchicine est prévue avec d'autres inhibiteurs de la P-gp.	0,6 mg deux fois par jour 0,6 mg une fois par jour	0,3 mg une fois par jour 0,3 mg une fois tous les deux jours	1,2 mg (2 comprimés) suivie de 0,6 mg (1 comprimé) 1 heure plus tard. Dose à ne pas répéter avant 3 jours.	0,6 mg (1 comprimé) x 1 dose. Dose à ne pas répéter avant 3 jours.	Dose quotidienne maximale de 1,2 à 2,4 mg	Dose quotidienne maximale de 0,6 mg (possibilité d'administrer une dose de 0,3 mg deux fois par jour)

¹ Pour l'ampleur de l'effet sur les concentrations plasmatiques de colchicine

² Les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique ne devraient pas recevoir de la colchicine en association des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des inhibiteurs de la P-gp

³ En cas d'utilisation en association avec du ritonavir, se reporter aux recommandations posologiques pour les inhibiteurs puissants du CYP3A4

Le traitement des crises de goutte par pms-COLCHICINE n'est pas recommandé chez les patients recevant une dose prophylactique de colchicine et des inhibiteurs du CYP3A4.

Pour les patients souffrant d'insuffisances rénales ou hépatiques graves, le protocole de 3 comprimés est recommandé. Pour ces patients, attendre au moins deux semaines avant de répéter le protocole. **(Se reporter à la section Mises en garde et interactions).**

Administration :

- Administrer oralement avec de l'eau et maintenir un apport adéquat de liquide.
- Peut être administré sans égard aux repas
- Un supplément à la vitamine B₁₂ peut s'avérer nécessaire.
- Éviter le jus de pamplemousse.
- pms-COLCHICINE n'est pas un analgésique et il ne doit pas être utilisé pour traiter la douleur découlant de causes autres.

SURDOSAGE

Une période de latence est normalement présente entre le surdosage et l'apparition des symptômes, nonobstant la voie d'administration. Des décès ont été signalés avec une dose aussi minime que 7 mg, malgré que des doses plus fortes aient été prises sans conséquences fatales.

La dose exacte de colchicine qui produit une toxicité importante est inconnue. Une analyse de 150 patients qui ont subi une surdose de colchicine a démontré que ceux qui avaient pris moins de 0,5 mg/kg avaient survécu et tendaient à avoir des toxicités moins graves, comme des symptômes gastro-intestinaux, alors que ceux qui avaient pris de 0,5 à 0,8 mg/kg avaient plus de réactions graves, comme la myélosuppression. Le taux de mortalité était de 100 % chez ceux qui avaient pris plus de 0,8 mg/kg.

Symptômes : Le premier stade de toxicité aiguë de la colchicine commence généralement dans les 24 heures qui suivent l'ingestion et comprend des symptômes gastro-intestinaux, comme des douleurs abdominales, nausées, vomissements, de la diarrhée et une perte importante de liquide, entraînant une baisse du volume. Une leucocytose périphérique peut aussi survenir. Les complications potentiellement mortelles se produisent au cours du deuxième stade, lequel survient de 24 à 72 heures après l'administration du médicament. Elles sont imputables à la défaillance de plusieurs organes et ses conséquences. Le décès est généralement causé par une dépression respiratoire et un collapsus cardiovasculaire. Si les patients survivent, le rétablissement après des lésions aux multiples organes peut être accompagné par un rebond de leucocytose et d'alopecie commençant environ 1 semaine après l'ingestion initiale.

Traitement : Provoquer l'émèse ou procéder à un lavage gastrique. Le traitement est symptomatique et de maintien. Il n'existe pas d'antidote précis. La colchicine n'est pas éliminée efficacement par la dialyse.

Communiquez immédiatement avec le
centre antipoison de votre région pour traiter une surdose médicamenteuse présumée.

CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé jaune, rond et biconvexe portant la mention « C » au-dessus de la mention « 0,6 » sur un côté et d'une seule rainure de l'autre côté contient : 0,6 mg de colchicine et les ingrédients non médicinaux suivants : D&C jaune n° 10, FD&C jaune n° 6, stéarate de magnésium, povidone, glycolate d'amidon sodique et sucrose. Offert dans des flacons en PEHD de 100 comprimés.

Conserver à température ambiante entre 15 °C et 30 °C.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

PHARMASCIENCE INC.
6111, avenue Royalmount, bureau 100
Montréal (Québec) H4P 2T4
www.pharmascience.com

RÉFÉRENCES

Information posologique: Colchicine, Odan Laboratories Ltd, Canada. Date de révision, le 4 mai 2016.
Numéro de contrôle: 190129