

## **Information Posologique**

**Pr COLCHICINE**  
Colchicine

Comprimés de 0,6 mg USP

Préparations sans effet sur le métabolisme de l'acide urique

Laboratoires Odan ltée  
325, avenue Stillview  
Pointe-Claire (Québec)  
H9R 2Y6

**Date de la révision :**  
04 mai 2016

**N° de contrôle** 190129

## COMPRIMÉS DE COLCHICINE

Médicament contre la goutte

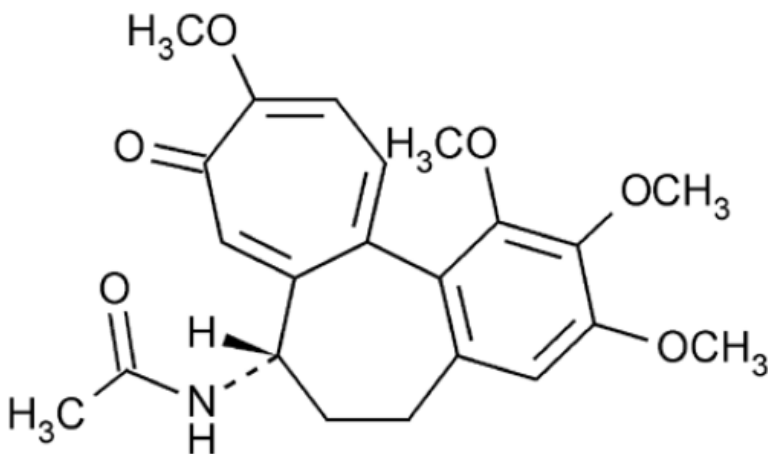
Laboratoires Odan Itée

---

Santé Canada a émis l'autorisation de mise en marché par numéros d'identification de produit (DIN) pour **COLCHICINE** le 31 décembre 1982.

**COLCHICINE** 0,6 mg par comprimé

DIN 00572349



Formule moléculaire : C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>

Masse moléculaire : 399.44

## PHARMACOLOGIE

La colchicine est un alcaloïde extrait de la plante de l'espèce *Colchicum* (*Colchicum autumnale*). C'est une poudre jaune pâle soluble dans l'eau qui noircit à l'exposition à la lumière.

La colchicine administrée oralement est soumise à un cycle entéro-hépatique. Elle est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal. La drogue et ses métabolites sont distribués dans les leucocytes, les reins, le foie, la rate et l'intestin.

La concentration plasmatique maximale est obtenue à partir 0,5 à 2 heures après l'ingestion. La demi-vie de cette drogue est d'environ 20 minutes dans le plasma et 60 heures dans les leucocytes. Le médicament est de 50 % lié aux protéines. Les concentrations inter leucocyte sont plus élevées que les concentrations dans le plasma.

Son métabolisme n'est pas bien compris. La colchicine est métabolisée dans le foie et est excrétée principalement dans les fèces; 10-20 % de la drogue se retrouve dans l'urine. La liaison de la colchicine résulte en son accumulation dans les tissus dès que la dose quotidienne est supérieure à 1 mg, ce qui, à son tour, pourrait entraîner des effets toxiques. Une grave maladie rénale pourrait prolonger la demi-vie de son élimination.

La colchicine traverse le placenta dans le lait maternel.

Bien que son mode d'action exact dans le soulagement de la goutte n'est pas complètement compris, la colchicine a pour effet de diminuer la réaction inflammatoire à dépôt de cristaux d'urate en inhibant la migration des leucocytes, d'interférer avec un dépôt d'urate en diminuant la production d'acide lactique par les leucocytes, d'interférer avec la formation de kinine et de diminuer la phagocytose et la réponse anti-inflammatoire subséquente.

L'effet anti-inflammatoire de la colchicine est relativement sélectif pour l'arthrite goutteuse aiguë. Elle n'est ni analgésique ni uricosurique et n'empêchera pas la progression vers l'arthrite goutteuse chronique. Elle possède un effet suppressif prophylactique qui permet de réduire l'incidence des crises aiguës.

## **INSTRUCTIONS**

Goutte : Prophylaxie et traitement des crises de goutte chez l'adulte. La colchicine est efficace pour le soulagement de la douleur des attaques aiguës, plus particulièrement si le traitement est entrepris dès le début de l'attaque et avec une posologie adéquate. Plusieurs thérapeutes utilisent la colchicine comme thérapie à intervalle afin de prévenir les attaques aiguës.

Fièvre méditerranéenne familiale (polysérite familiale récidivante)

## **CONTRE-INDICATIONS**

- Les patients qui souffrent d'une maladie gastro-intestinale, hépatique, rénale ou cardiaque.
- Les patients qui présentent une hypersensibilité avérée à la colchicine.
- Les patients qui souffrent d'une déficience rénale ou hépatique ne doivent pas prendre de colchicine conjointement à de la glycoprotéine P ou à des inhibiteurs CYP3A4 puissants.
- Les patients qui souffrent d'une déficience rénale ou hépatique doivent éviter de prendre de la colchicine avec de la cyclosporine ou un inhibiteur 3A4 puissant. Une telle combinaison risque d'être mortelle.

## **AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS**

### Avertissements

#### **Interactions médicamenteuses**

La colchicine est un substrat de la sous-famille des isoformes du cytochrome P450 3A (CYP3A) et du transporteur d'écoulement glycoprotéine P (P-gp). La clarithromycine et les autres macrolides sont reconnus pour inhiber le CYP 3A4 et le P-gp. Lorsque la colchicine et la clarithromycine sont administrées ensemble, l'inhibition du P-gp et/ou du CYP3A4 par la clarithromycine risque d'accroître l'exposition à la colchicine, ce qui pourrait soulever des préoccupations de sécurité cliniquement significatives. Le patient devrait être surveillé pour tout symptôme clinique de toxicité de la colchicine. Des rapports de pharmacovigilance révèlent une toxicité de la colchicine lorsqu'elle est utilisée conjointement à la clarithromycine.

Chez les patients affectés d'une déficience rénale et/ou âgés, la colchicine et la clarithromycine ne devraient pas être utilisées concurremment en raison du risque de toxicité de la colchicine. Certains de

ces patients en sont décédés.

Il a été démontré que la colchicine provoque une malabsorption réversible de la vitamine B<sub>12</sub>, apparemment par une altération de la fonction de la muqueuse iléale.

**Dyscrasie sanguine :** De la myélosuppression, de la leucopénie, de la granulopénie, de la thrombopénie et de l'anémie aplasique ont été notées à la suite de l'utilisation de colchicine en doses thérapeutiques.

**Grossesse :** La colchicine peut freiner la division cellulaire chez les animaux et les plantes. Chez certaines espèces animales et dans des conditions particulières, elle a produit des effets tératogènes et compromis la spermatogenèse. Si une patiente prend ce médicament durant sa grossesse ou devient enceinte au cours du traitement, elle devrait être avertie des risques éventuels pour le fœtus. De telles incidences n'ont pas été démontrées chez l'humain, mais les renseignements pertinents disponibles sont parcimonieux. Compte tenu de ce qui précède, l'utilisation de la colchicine durant la grossesse est déconseillée.

**Toxicité neuromusculaire :** On a relevé une toxicité neuromusculaire et une rhabdomyolyse causées par la colchicine lors de traitements chroniques en doses thérapeutiques. Les patients affectés d'une dysfonction rénale et les patients âgés, même s'ils disposent d'une fonction rénale ou hépatique normale, présentent des risques accrus. L'utilisation concomitante d'atorvastatine, de simvastatine, de pravastatine, de fluvastatine, de gemfibrozil, de fénofibrate, d'acide fénofibrique ou de bézafibrate (eux-mêmes associés à la myotoxicité) ou de cyclosporine avec la colchicine est susceptible de potentialiser le développement de la myopathie. Une fois interrompue l'administration de la colchicine, les symptômes disparaissent généralement en une période d'une semaine à plusieurs mois.

### **Précautions**

Des analyses sanguines périodiques sont proposées étant donné que l'administration prolongée de **PrCOLCHICINE** pourrait causer troubles de la crase sanguine.

La colchicine est une substance toxique et doit être administrée que sous la surveillance d'un médecin. Étant donné que l'administration de la colchicine est soumise à de grandes variations, la dose prescrite doit être strictement suivie.

Utiliser avec précaution chez les patients âgés ou affaiblis ou affectés d'une maladie cardiaque, rénale ou gastro-intestinale. Il sera parfois nécessaire de réduire la posologie dans ces cas et la réduction sera même recommandée en présence de faiblesse, d'anorexie, de nausées, de vomissements ou de diarrhée. (*voir les contre-indications*)

**Grossesse :** L'utilisation de la colchicine est déconseillée lors d'une grossesse (*voir la section Avertissements*).

**Allaitement :** On ignore si la colchicine se propage dans le lait humain. Les femmes qui allaitent naturellement ne devraient pas prendre de colchicine.

**Enfants :** La sécurité et l'efficacité de la colchicine dans le traitement de la FMF n'a pas été établie chez les patients ≤ 12 ans. La colchicine est déconseillée chez les patients pédiatriques pour le traitement pour la prophylaxie des crises de goutte. Gardez colchicine hors de portée des enfants. Surdoses fatales, accidentelles ou intentionnelles, ont été rapportées chez les adultes et les enfants qui ont ingéré

colchicine.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les réactions à la colchicine semblent être liées au dosage. Les symptômes les plus répandus réfèrent au tractus gastro-intestinal (par exemple, la nausée, le vomissement, la douleur abdominale, la diarrhée) et peuvent être une source particulière de complications en présence d'ulcère gastroduodéal ou de côlon irritable. Une dose toxique de colchicine risque de provoquer une diarrhée sévère, une lésion vasculaire généralisée, des dommages rénaux, avec hématurie et oligurie. On a également signalé de la faiblesse musculaire, laquelle disparaît à la suite de l'interruption de la thérapie, de l'urticaire, de la dermite et du purpura. L'hypersensibilité à la colchicine est très rare, mais il importe toutefois d'en tenir compte. L'apparition de l'un ou l'autre des symptômes susmentionnés peut exiger la réduction du dosage ou l'abandon de ce médicament. Si elle est administrée durant une période prolongée, la colchicine est susceptible de donner lieu à une agranulocytose, à une anémie aplasique, à une névrite périphérique ou à une perte de cheveux.

Des rapports de pharmacovigilance ont révélé la toxicité de la colchicine lorsqu'elle est utilisée concurremment à la clarithromycine, plus particulièrement chez les personnes âgées, parfois chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Certains patients en sont décédés (*voir la section AVERTISSEMENTS*).

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

Les manifestations toxiques graves associées à la colchicine sont notamment la myélosuppression, la coagulation intravasculaire disséminée et une déficience des systèmes rénal, hépatique, circulatoire et nerveux central.

Les effets indésirables suivants ont été constatés à la suite de l'administration de colchicine. Ils ont toutefois généralement disparus dès l'interruption temporaire du traitement ou la réduction de la dose de colchicine.

**Neurologiques :** Neuropathie sensorimotrice

**Dermatologiques :** Alopécie, éruption maculopapuleuse, purpura, rash

**Digestifs :** Crampes abdominales, douleurs abdominales, diarrhée, intolérance au lactose, nausées, vomissements.

**Hématologiques :** Leucopénie, granulopénie, thrombopénie, pancytopenie, anémie aplasique

**Hépatobiliaires :** AST élevé, ALT élevé

**Musculosquelettiques :** Myopathie, CPK élevée, myotonie, faiblesse musculaire, douleurs musculaires, rhabdomyolyse.

**Reproductifs :** Azoospermie, oligospermie



## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie**

#### **Crise de goutte**

##### ***Traitement de la crise de goutte chez l'adulte (âgé de plus de 18 ans)***

La dose recommandée de COLCHICINE est 1,2 mg (deux comprimés) dès les premiers signes de crise, suivi de 0,6 mg (un comprimé) une heure plus tard.

La dose maximale recommandée est 1,8 mg sur une période d'une heure. Attendez 12 heures avant de reprendre l'administration prophylactique. Attendez au moins trois jours avant de répéter le traitement.

Le traitement des crises de goutte à l'aide de la colchicine est déconseillé chez un patient qui reçoit des doses prophylactiques de colchicine et des inhibiteurs CYP3A4.

##### ***Prophylaxie de la crise de goutte chez l'adulte (âgé de plus de 18 ans)***

La dose recommandée de COLCHICINE est 0,6 mg une ou deux fois par jour. La dose maximale recommandée doit être 1,2 mg par jour. Usage chez les personnes âgées: utiliser avec précaution; réduire la dose prophylactique quotidienne de 50% chez les individus de plus de 70 ans.

#### **Fièvre méditerranéenne familiale**

##### ***Traitement de la fièvre méditerranéenne familiale chez l'adulte (âgé de plus de 12 ans)***

La dose recommandée de colchicine pour la fièvre méditerranéenne familiale est de 1,2 mg à 2,4 mg par jour. La quantité devrait être augmentée au besoin afin de contrôler la maladie et selon la tolérance du malade, graduellement à raison de 0,3 mg/jour, jusqu'à l'atteinte de la dose quotidienne maximale recommandée de 2,4 mg. Si des effets secondaires intolérables se développent, la dose devrait être augmentée par étapes de 0,3 mg/jour. Le total quotidien de colchicine peut être administré en une seule fois ou en deux doses distinctes.

#### **Modification de la posologie pour l'administration conjointe de médicaments soupçonnés d'interactions**

##### **Thérapie concomitante**

L'administration conjointe de colchicine avec des médicaments reconnus pour inhiber le CYP3A4 et/ou la glycoprotéine P (P-gp) accroît le risque d'effets toxiques causés par la colchicine (tableau 1). Si un patient prend l'un ou l'autre des médicaments inscrits au tableau 1 ou a reçu un traitement récemment complété avec l'un ou l'autre de ceux-ci au cours de la période préalable de 14 jours, l'adaptation posologique doit être conforme à la description présentée dans ce tableau. (*voir la section Avertissements – Interactions médicamenteuses*).

**Tableau 1**

**Ajustement posologique de la colchicine lors de l'administration conjointe avec des médicaments soupçonnés d'interactions si aucune alternative n'est possible<sup>1</sup>**

<b>Inhibiteurs CYP3A4 puissants<sup>2</sup></b>							
Médicament	Résultat noté ou anticipé	Crise de goutte				Fièvre méditerranéenne familiale	
		Prophylaxie de la crise de goutte		Traitement de la crise de goutte		Posologie originale prévue	Posologie adaptée
		Posologie originale prévue	Posologie adaptée	Posologie originale prévue	Posologie adaptée		
Atazanavir Clarithromycine Darunavir/ritonavir <sup>3</sup> Indinavir Itraconazole Kétoconazole Lopinavir/ritonavir <sup>3</sup> Néfazodone Nelfinavir/ritonavir Saquinavir Télithromycine Tipranavir/ritonavir <sup>3</sup>	Augmentation significative des niveaux <sup>1</sup> de colchicine dans le plasma. Une toxicité mortelle de la colchicine a été détectée avec la clarithromycine, un inhibiteur CYP3A4 puissant. De même, un accroissement notable des niveaux de colchicine dans le plasma est prévu avec l'utilisation d'autres inhibiteurs CYP3A4 puissants.	0,6 mg deux fois par jour	0,3 mg une fois par jour	1,2 mg (deux comprimés), suivi une heure plus tard de 0,6 mg (un comprimé). Posologie à répéter au moins trois jours plus tard.	0,6 mg (un comprimé) x une dose, suivi une heure plus tard de 0,3 mg (un demi-comprimé). Posologie à répéter au moins trois jours plus tard.	Dose maximale quotidienne de 1,2 à 2,4 mg	Dose maximale quotidienne de 0,6 mg (peut être administrée à 0,3 mg deux fois par jour)
<b>Inhibiteurs CYP3A4 modérés</b>							
Médicament	Résultat noté ou anticipé	Crise de goutte				Fièvre méditerranéenne familiale	
		Prophylaxie de la crise de goutte		Traitement de la crise de goutte		Posologie originale prévue	Posologie adaptée
		Posologie originale prévue	Posologie adaptée	Posologie originale prévue	Posologie adaptée		
Amprénavir <sup>3</sup> Aprépitant Diltiazem Érythromycine Fluconazole Fosamprénavir <sup>3</sup> (promédicament de l'amprénavir) Jus de pamplemousse Vérapamil	Une augmentation significative de la concentration de colchicine dans le plasma est prévue. Une toxicité neuromusculaire a été observée en raison de l'interaction avec le diltiazem et le vérapamil.	0,6 mg deux fois par jour	0,3 mg deux fois par jour ou 0,6 mg une fois par jour	1,2 mg (deux comprimés), suivi une heure plus tard de 0,6 mg (un comprimé). Posologie à répéter au moins trois jours plus tard.	1,2 mg (deux comprimés) x une dose. Posologie à répéter au moins trois jours plus tard.	Dose maximale quotidienne de 1,2 à 2,4 mg.	Dose maximale quotidienne de 1,2 mg (peut être administrée à 0,6 mg deux fois par jour)
<b>Inhibiteurs P-gp<sup>2</sup></b>							
Médicament	Résultat noté ou anticipé	Crise de goutte				Fièvre méditerranéenne familiale	
		Prophylaxie de la crise de goutte		Traitement de la crise de goutte		Posologie originale prévue	Posologie adaptée
		Posologie originale prévue	Posologie adaptée	Posologie originale prévue	Posologie adaptée		



Cyclosporine	Augmentation significative des niveaux de colchicine dans le plasma <sup>1</sup> . Une toxicité mortelle de la colchicine a été détectée avec la cyclosporine, un inhibiteur P-gp. De même, un accroissement notable des niveaux de colchicine dans le plasma est prévu avec l'utilisation d'autres inhibiteurs P-gp.	0,6 mg deux fois par jour	0,3 mg une fois par jour	1,2 mg (deux comprimés), suivi une heure	0,6 mg (un comprimé) x une dose.	Dose quotidienne maximale de 1,2 à 2,4 mg	Dose quotidienne maximale de 0,6 mg (peut être administrée à 0,3 mg deux fois par jour)
Ranolazine		0,6 mg une fois par jour	0,3 mg à tous les deux jours	plus tard de 0,6 mg (un comprimé). Posologie à répéter au moins trois jours plus tard.	Posologie à répéter au moins trois jours plus tard.		

1 Pour l'ampleur de l'incidence sur les concentrations de colchicine dans le plasma.

2 Les patients atteints d'une déficience rénale ou hépatique ne devraient pas recevoir de colchicine conjointement à des inhibiteurs CYP3A4 puissants ou P-gp.

3 Lorsque ce médicament est utilisé avec du ritonavir, voir les recommandations posologiques pour les inhibiteurs CYP3A4 puissants.

Le traitement de la crise de goutte à l'aide de la colchicine est déconseillé chez les patients qui reçoivent des doses prophylactiques de colchicine et d'inhibiteurs CYP3A4.

En cas de déficience rénale ou hépatique grave, un traitement de trois comprimés est conseillé. Pour les patients ainsi atteints, attendez au moins deux semaines avant de répéter le traitement. (*voir la section Avertissements – Interactions médicamenteuses*).

### **Administration**

- Administrer par voie orale avec de l'eau et maintenir un apport adéquat de liquide.
- Peut être administré indépendamment des repas.
- Un supplément de vitamine B<sub>12</sub> sera peut-être nécessaire.
- Éviter le jus de pamplemousse.
- La colchicine n'est pas un analgésique et ne doit pas être utilisée pour traiter d'autres types de douleurs.

### **SURDOSAGE**

Si une surdose de médicament est soupçonnée, communiquez avec votre centre régional antipoison.

Une période de latence s'écoule entre la surdose et l'apparition des symptômes, et ce, quel que soit le mode d'administration. Des décès sont survenus avec une dose d'aussi peu que 7 mg, alors que des doses plus élevées n'ont donné aucun résultat funeste.

Le dosage précis de colchicine générateur d'une toxicité significative est inconnu. L'étude de 150 patients victimes d'une surdose de colchicine révèle que ceux qui ont ingéré moins de 0,5 mg/kg ont survécu et présenté certains signes plus légers de toxicité tels que des troubles gastro-intestinaux, tandis que ceux qui ont pris de 0,5 à 0,8 mg/kg ont présenté des réactions plus sévères telles que la myélosuppression. Toutes les personnes qui ont pris plus de 0,8 mg/kg sont décédées.

**Symptômes :** La symptomatologie de la toxicité aiguë de la colchicine se présente en trois phases : la première débute généralement dans un délai de 24 heures suivant l'ingestion et se manifeste sous forme de troubles gastro-intestinaux tels que des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, de la diarrhée et une perte importante de fluides, résultant ainsi à une déplétion du volume des liquides. Une leucocytose périphérique peut également survenir. Des complications mettant en danger la vie du malade surviennent au cours de la deuxième phase, laquelle survient de

24 à 72 heures après l'administration du médicament, attribuées à une défaillance de plusieurs organes et aux répercussions de cette défaillance. Enfin, la mort résulte habituellement en troisième phase d'une dépression respiratoire et d'une défaillance cardiovasculaire. Si le patient survit, la guérison des lésions aux divers organes sera parfois accompagnée d'une leucocytose rebond et d'une alopecie après environ une semaine suivant l'ingestion initiale.

**Traitement :** Provoquez un vomissement ou procédez à un lavage d'estomac. Traitement symptomatique et de soutien. On ne connaît aucun antidote précis. La dialyse n'élimine pas efficacement la colchicine.

## **PRÉSENTATION :**

### **Comprimés de colchicine de 0,6 mg :**

Chaque comprimé jaune rainé et gravé de la mention *O/0,6* contient :

Ingrédients actifs : Colchicine USP 0,6 mg (600 µg).

Ingrédients non médicinaux (en ordre alphabétique) : FD&C jaune#6, FD&C jaune #10, glycolate d'amidon sodique, povidone, stéarate de magnésium (d'origine végétale) et sucrose. Bouteilles de plastique de 100, 500 et 1000 comprimés.

Conservez à la température de la pièce (de 15 à 30° C).

Gardez hors de la portée des enfants.

LABORATOIRES ODAN LTÉE

Montréal (Québec) Canada H9R 2Y6

[www.odanlab.com](http://www.odanlab.com)