

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **MYINFLA**^{MC}

Comprimés de colchicine à libération prolongée
Comprimés à libération prolongée, 0,5 mg, pour la voie orale
Anti-inflammatoire

Pendopharm, division de Pharmascience inc.
6111, avenue Royalmount
Montréal (Québec)
H4P 2T4

Date d'autorisation initiale :
20 août 2021

www.pendopharm.com

^{MC} Marque de commerce de Pharmascience inc.

Numéro de contrôle de la présentation : 248423

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Sans objet

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	4
4.4 Administration	5
4.5 Dose omise.....	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Femmes qui allaitent	9
7.1.3 Enfants	9
7.1.4 Personnes âgées	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	9
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	9
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	9
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	11
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	11

8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	11
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.1	Interactions médicamenteuses graves	12
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	12
9.3	Interactions médicament-comportement	12
9.4	Interactions médicament-médicament	12
9.5	Interactions médicament-aliment	15
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	15
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	15
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
10.1	Mode d'action.....	15
10.2	Pharmacodynamie	16
10.3	Pharmacocinétique.....	16
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	19
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		20
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	20
14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude.....	20
14.2	Résultats de l'étude	22
15	MICROBIOLOGIE.....	23
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	23
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		25

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MYINFLA (comprimés de colchicine à libération prolongée) est indiqué pour la réduction des événements athérombotiques, en appoint aux traitements standard, y compris les traitements par des médicaments abaissant le taux de C-LDL et par des antithrombotiques, chez les patients adultes qui ont une maladie coronarienne préexistante.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament peuvent varier selon l'âge. Compte tenu de l'incidence accrue de la détérioration de la fonction rénale chez les personnes âgées et de l'incidence accrue d'autres maladies concomitantes nécessitant un traitement médicamenteux au sein de cette population, MYINFLA doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés.

2 CONTRE-INDICATIONS

MYINFLA est contre-indiqué chez les patients :

- traités par des inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P (P-gp) ou des inhibiteurs puissants de la CYP3A4 (voir 7 *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, *Système endocrinien et métabolisme* et 9 *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*);
- atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min);
- atteints d'insuffisance hépatique sévère;
- atteints de dyscrasies sanguines préexistantes;
- présentant une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 *FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT*.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Avant d'instaurer un traitement par MYINFLA, il faut passer en revue la liste des traitements concomitants du patient et évaluer ses fonctions rénale et hépatique (voir 7 *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS* et 9 *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

MYINFLA doit être administré par voie orale à raison d'un seul comprimé de 0,5 mg 1 fois par jour. La posologie maximale est de 0,5 mg par jour.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : La prudence est de mise lors d'une utilisation chez les patients âgés, compte tenu de l'incidence accrue de la détérioration de la fonction rénale au sein de cette population et de l'incidence accrue d'autres maladies concomitantes nécessitant un traitement médicamenteux.

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

Patients atteints d'insuffisance rénale : Les patients atteints d'insuffisance rénale doivent faire l'objet d'une étroite surveillance visant à déceler tout effet indésirable éventuel de la colchicine (voir 7 *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme* et 10.3 *PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Insuffisance rénale*). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, tous degrés de gravité confondus, MYINFLA ne doit pas être administré en même temps que des inhibiteurs puissants de la P-gp ou que des inhibiteurs puissants de la CYP3A4 (voir 2 *CONTRE-INDICATIONS*). MYINFLA est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir 2 *CONTRE-INDICATIONS*).

Patients atteints d'insuffisance hépatique : Les patients atteints d'insuffisance hépatique doivent faire l'objet d'une étroite surveillance visant à déceler tout effet indésirable éventuel de la colchicine (voir 7 *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme* et 10.3 *Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique*). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, tous degrés de gravité confondus, MYINFLA ne doit pas être administré en même temps que des inhibiteurs puissants de la P-gp ou que des inhibiteurs puissants de la CYP3A4 (voir 2 *CONTRE-INDICATIONS*). MYINFLA est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir 2 *CONTRE-INDICATIONS*).

4.4 Administration

MYINFLA peut être pris avec ou sans aliments.

Il faut éviter de consommer du jus de pamplemousse, qui est un inhibiteur modéré de la CYP3A4, pendant le traitement par MYINFLA (voir 9 *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-aliment*).

4.5 Dose omise

Si le patient oublie une dose de MYINFLA, il doit prendre la dose suivante dès que possible. Toutefois, il ne doit pas doubler la dose de MYINFLA pour compenser la dose oubliée.

5 SURDOSAGE

La colchicine a une marge thérapeutique étroite et elle est hautement toxique en cas de surdose. Des cas de surdose mortelle (accidentelle ou intentionnelle) ont été signalés chez des adultes et des enfants qui ont ingéré de la colchicine.

Il faut garder MYINFLA hors de la portée des enfants.

Il y a habituellement une période de latence de 2 à 12 heures entre le surdosage et l'apparition des symptômes, indépendamment de la voie d'administration. Des décès ont été signalés à une dose aussi faible que 7 mg, bien que des doses plus élevées aient été prises sans pour autant s'avérer létales.

On ignore à partir de quelle dose la colchicine entraîne des effets toxiques importants. Tous les patients qui ont ingéré une surdose de colchicine doivent être évalués immédiatement par un médecin, même en l'absence de symptômes précoces.

Symptômes : La première phase d'une intoxication aiguë à la colchicine commence généralement au

cours des 24 heures qui suivent l'ingestion et se caractérise par des symptômes gastro-intestinaux, tels qu'une douleur abdominale, des nausées, des vomissements, une diarrhée et une perte de liquide importante, qui entraînent une déplétion volémique. Une leucocytose périphérique peut également être observée.

La deuxième phase, qui est associée à des complications potentiellement mortelles, se déclare de 24 à 72 heures après l'ingestion et se caractérise par les symptômes suivants : défaillance multiviscérale, insuffisance rénale aiguë, confusion, coma, neuropathie périphérique sensitivo-motrice ascendante, dépression myocardique, pancytopenie, dysrythmies, insuffisance respiratoire et coagulopathie de consommation. Le décès survient généralement par suite d'une dépression respiratoire et d'un collapsus cardiovasculaire. Le rétablissement des patients qui survivent à une surdose de colchicine peut être associé à une leucocytose rebond et à une alopecie réversible, lesquelles apparaissent à peu près une semaine après l'ingestion initiale.

Traitement : Il n'existe aucun antidote spécifique. Il faut interrompre le traitement immédiatement. Pour éliminer les toxines, effectuer un lavage gastrique dans l'heure qui suit l'intoxication aiguë. Envisager d'administrer, dans l'heure qui suit l'arrivée à l'hôpital, du charbon activé par voie orale aux adultes qui ont ingéré plus de 0,1 mg/kg de poids corporel de colchicine, de même qu'aux enfants qui ont ingéré de la colchicine, peu importe la dose. L'hémodialyse se révèle inefficace dans ce cas (volume de distribution apparent élevé). Une étroite surveillance clinique et biologique en milieu hospitalier s'impose.

Traitement symptomatique et traitement de soutien : Ils consistent en la surveillance de la respiration, la stabilisation de la tension artérielle et le maintien de la circulation sanguine, et la correction des déséquilibres hydro-électrolytiques. La dose létale varie considérablement chez l'adulte (de 7 à 65 mg en dose unique), mais elle est généralement d'environ 20 mg.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à libération prolongée, 0,5 mg	Copolymère d'ammonio-méthacrylate, bleu n° 1 FD&C, monostéarate de glycéryle, sirop de sucre inverti, oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium, maltodextrine, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, polysorbate 80, povidone, glycolate d'amidon sodique, saccharose, talc, dioxyde de titane, citrate de triéthyle, eau

MYINFLA se présente sous la forme de comprimés pelliculés à libération prolongée bleu-vert, ronds, biconvexes, au fini translucide ou blanc, sur lesquels « P » a été gravé d'un côté, et « 05 » de l'autre.

MYINFLA est fourni en flacons de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Systeme endocrinien et métabolisme

L'administration concomitante de MYINFLA et d'un inhibiteur puissant de la P-gp et/ou d'un inhibiteur puissant de la CYP3A4 accroît l'exposition à la colchicine, ce qui peut entraîner des effets toxiques parfois mortels de ce médicament. Une telle utilisation concomitante est contre-indiquée (voir 2 *CONTRE-INDICATIONS*).

MYINFLA doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant d'autres facteurs de risque d'exposition générale accrue à la colchicine, comme une insuffisance rénale ou hépatique modérée, ou chez les patients âgés. Chez ces patients, l'utilisation concomitante de MYINFLA et d'inhibiteurs modérés de la CYP3A4 doit être évitée (voir 9 *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Il a été démontré que la colchicine provoque une malabsorption réversible de la vitamine B₁₂ (voir 9 *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Appareil digestif

Les troubles gastro-intestinaux sont les effets indésirables les plus fréquents de la colchicine. Dans bien des cas, il s'agit des premiers signes d'une toxicité pouvant indiquer que le traitement par la colchicine doit être interrompu. Ces effets indésirables comprennent la douleur ou les crampes abdominales, la diarrhée, les nausées et les vomissements (voir 8 *EFFETS INDÉSIRABLES*).

Les patients atteints de maladies gastro-intestinales sous-jacentes sérieuses, comme les maladies inflammatoires de l'intestin, la diarrhée chronique, etc., ne doivent pas être traités par MYINFLA.

Systeme sanguin et lymphatique

Dyscrasies sanguines : Des cas de dépression médullaire, de leucopénie, de granulocytopénie, de thrombocytopénie, de pancytopénie et d'anémie aplasique ont été signalés chez des patients prenant de la colchicine. Des analyses sanguines régulières sont recommandées, puisque l'administration prolongée de colchicine peut entraîner des dyscrasies sanguines.

MYINFLA est contre-indiqué chez les patients présentant des dyscrasies sanguines préexistantes (voir 2 *CONTRE-INDICATIONS*).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

On sait que la colchicine est métabolisée par le foie, et la présence d'une insuffisance hépatique sévère a été associée à l'apparition d'effets toxiques de ce médicament. Il se peut que la clairance hépatique de la colchicine diminue considérablement et que la demi-vie plasmatique de ce médicament soit prolongée en cas d'insuffisance hépatique chronique. MYINFLA est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir 2 *CONTRE-INDICATIONS*).

MYINFLA ne doit pas être prescrit en association avec des inhibiteurs puissants de la P-gp ou de la CYP3A4, notamment chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir 2 *CONTRE-INDICATIONS* et 9 *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*). Des effets toxiques mettant la vie en danger, et parfois mortels, de la colchicine ont été signalés chez de tels patients prenant de la colchicine à des doses thérapeutiques. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés de la CYP3A4 et de MYINFLA doit être évitée chez les patients présentant des facteurs de risque d'exposition générale accrue à la colchicine, comme une insuffisance hépatique modérée (voir 7 *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Systeme endocrinien et métabolisme*).

Les patients atteints d'insuffisance hépatique doivent faire l'objet d'une étroite surveillance visant à déceler tout effet indésirable éventuel de la colchicine.

Appareil locomoteur

Toxicité neuromusculaire : Des cas de toxicité neuromusculaire et de rhabdomyolyse induites par la colchicine ont été signalés lors de l'utilisation prolongée de ce médicament dans d'autres indications (p. ex., goutte chronique). Les patients atteints d'insuffisance rénale et les patients âgés, même ceux qui ont des fonctions rénale et hépatique normales, sont exposés à un risque accru de tels effets. L'utilisation concomitante de statines, dont l'atorvastatine, la rosuvastatine et la simvastatine, du gemfibrozil, du fénofibrate, de l'acide fénofibrique et du bésafibrate (autant d'agents qui sont eux-mêmes associés à une myotoxicité) ou de la cyclosporine avec la colchicine peut potentialiser le risque de myopathie (voir 9 *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*, Tableau 3). Après l'arrêt du traitement par la colchicine, les symptômes disparaissent généralement dans un délai de une semaine à plusieurs mois.

Fonction rénale

On sait que la colchicine est excrétée par voie rénale, et la présence d'une insuffisance rénale sévère a été associée à des effets toxiques de ce médicament. Il se peut que l'excrétion urinaire de la colchicine et de ses métabolites soit moindre en cas d'insuffisance rénale. MYINFLA est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir 2 *CONTRE-INDICATIONS*).

MYINFLA ne doit pas être prescrit en association avec des inhibiteurs puissants de la P-gp ou de la CYP3A4, notamment chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir 2 *CONTRE-INDICATIONS* et 9 *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*). L'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés de la CYP3A4 et de MYINFLA doit être évitée chez les patients présentant des facteurs de risque d'exposition générale accrue à la colchicine, comme une insuffisance rénale modérée (voir 7 *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, *Système endocrinien et métabolisme*).

Les patients atteints d'insuffisance rénale doivent faire l'objet d'une étroite surveillance visant à déceler tout effet indésirable éventuel de la colchicine.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

Les rapports de cas observés chez les sujets de sexe masculin et les résultats d'études épidémiologiques menées sur l'utilisation de la colchicine chez les hommes indiquent que la colchicine provoque rarement une infertilité masculine et que celle-ci peut être réversible le cas échéant. Un rapport fait état d'un cas d'azoospermie induite par la colchicine qui s'est révélée réversible après l'arrêt du traitement. Les rapports de cas observés chez les sujets de sexe féminin et les résultats d'études épidémiologiques menées sur l'utilisation de la colchicine chez les femmes n'ont pas mis en évidence de relation claire entre l'utilisation de la colchicine et l'infertilité féminine.

- **Fonction sexuelle**

On ne dispose d'aucune donnée sur MYINFLA à cet égard.

- **Risque tératogène**

La colchicine peut arrêter la division cellulaire chez les animaux et les plantes. Dans certaines conditions, elle a exercé des effets tératogènes ainsi que des effets nocifs sur la spermatogenèse chez certaines espèces animales (voir 16 *TOXICOLOGIE NON CLINIQUE*).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

La colchicine traverse la barrière placentaire chez l'humain. Aucune étude n'a été menée sur les effets de MYINFLA sur la reproduction et le développement chez l'animal; toutefois, les données publiées issues d'études sur la reproduction et le développement chez l'animal indiquent que la colchicine entraîne une toxicité embryo-fœtale et des effets tératogènes et qu'elle nuit au développement postnatal lors d'une exposition se situant dans la marge thérapeutique clinique ou au-delà de cette marge (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Les données publiées au cours de plusieurs décennies sur l'utilisation de la colchicine pendant la grossesse ne font état d'aucun risque de malformation grave, de fausse couche ou d'issue maternelle ou fœtale défavorable associé à ce médicament. Néanmoins, l'utilisation de MYINFLA n'est pas recommandée chez la femme enceinte.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Selon un nombre limité de données publiées issues de rapports de cas et une étude de petite envergure sur la lactation, la colchicine est excrétée dans le lait maternel. Une revue systématique de la littérature n'a mis en évidence aucun effet indésirable chez 149 enfants exposés à la colchicine pendant l'allaitement naturel. On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de la colchicine sur la production de lait. L'utilisation de MYINFLA n'est pas recommandée chez la femme qui allaite.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : La prudence est de mise lorsque MYINFLA est utilisé chez des patients âgés, compte tenu de l'incidence accrue de la détérioration de la fonction rénale chez les personnes âgées et de l'incidence accrue d'autres maladies concomitantes nécessitant un traitement médicamenteux au sein de cette population.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les troubles gastro-intestinaux sont les effets indésirables les plus fréquents de la colchicine. Dans bien des cas, il s'agit des premiers signes d'une toxicité pouvant indiquer que le traitement par la colchicine doit être interrompu. Ces effets indésirables comprennent la douleur ou les crampes abdominales, la diarrhée, les nausées et les vomissements.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant

sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

L'innocuité de MYINFLA a été évaluée auprès de 4745 patients dans le cadre de l'essai COLCOT sur l'issue cardiovasculaire, soit 2366 patients sous MYINFLA et 2379 patients sous placebo. La durée médiane du traitement par le médicament à l'étude était de 19,6 mois. Aucun cas d'exposition à la colchicine antérieure à la répartition aléatoire n'a été signalé au cours de cet essai.

Lors de l'essai COLCOT, des manifestations indésirables survenues pendant le traitement (MIST) et liées à celui-ci ont été signalées chez 16,0 % des patients sous MYINFLA et chez 15,8 % des patients sous placebo. Des MIST sévères liées au traitement médicamenteux ont été observées chez 1,1 % des patients du groupe MYINFLA et chez 0,8 % des patients du groupe placebo. La diarrhée et les nausées ont été signalées plus souvent dans le groupe MYINFLA (8,0 % et 1,2 %, respectivement) que dans le groupe placebo (7,3 % et 0,6 %, respectivement), comme le montre le tableau 2.

Tableau 2 – Manifestations indésirables survenues pendant le traitement chez ≥ 1 % des patients et liées à celui-ci dans le cadre de l'essai COLCOT (population de l'analyse de l'innocuité)

Classification par discipline médicale Terme préférentiel	MYINFLA N = 2330 n (%)	Placebo N = 2346 n (%)
Affections gastro-intestinales	267 (11,5)	255 (10,9)
Douleur abdominale	17 (0,7)	24 (1,0)
Diarrhée	186 (8,0)	172 (7,3)
Nausées	28 (1,2)	15 (0,6)
Analyses de laboratoire⁺	66 (2,8)	72 (3,1)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané*	34 (1,5)	26 (1,1)

+ Aucun déséquilibre notable touchant les valeurs biochimiques n'a été observé dans les groupes de traitement.

* Y compris l'alopecie (0,3 %), la dermatite allergique (0,1 %), l'érythème (0,1 %) et l'éruption cutanée prurigineuse (0,1 %) chez les patients traités par la colchicine.

Des MIST graves ont été observées chez 16,4 % des patients du groupe MYINFLA et chez 17,2 % des patients du groupe placebo. Les manifestations indésirables graves (MIG) qui ont été signalées le plus souvent, soit la douleur thoracique (1,6 %) et l'angine de poitrine (1,2 %), sont survenues à des incidences similaires dans les deux groupes. La pneumonie, considérée comme une MIG, a été observée chez 0,9 % des patients sous colchicine et 0,4 % des patients sous placebo.

En tout, 1227 MIST de nature gastro-intestinale (MIST GI) ont été signalées chez 17,5 % des patients du groupe MYINFLA et chez 17,6 % des patients du groupe placebo. Des MIG GI ont été signalées chez 2,0 % des patients sous colchicine et 1,5 % des patients sous placebo. Parmi ces manifestations indésirables, l'hémorragie GI est celle qui a été signalée le plus souvent, son incidence ayant atteint 0,3 % dans le groupe sous colchicine et 0,2 % dans le groupe sous placebo. Le traitement par le médicament à l'étude a été arrêté définitivement en raison d'une MIST GI chez 4,4 % des patients sous colchicine et 3,8 % des patients sous placebo.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables peu fréquents (< 1 %) qui ont été signalés plus souvent dans le groupe MYINFLA que dans le groupe placebo lors de l'essai COLCOT étaient les suivants :

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie

Affections gastro-intestinales : douleur abdominale haute, flatulences, selles fréquentes, inflammation gastro-intestinale

Affections hépatobiliaires : cholestase

Investigations : hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse de la bilirubinémie, taux de filtration glomérulaire anormal, taux d'enzymes hépatiques anormal, perte de poids

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie

Affections du système nerveux : dysgueusie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopecie, dermatite allergique, érythème, éruption prurigineuse

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

Aucun déséquilibre notable touchant les analyses de laboratoire n'a été observé.

Données après la commercialisation

Il n'y a aucune donnée de pharmacovigilance sur MYINFLA.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Il n'y a aucune donnée de pharmacovigilance sur MYINFLA.

Des cas de toxicité neuromusculaire induite par la colchicine et pouvant se présenter sous la forme d'une douleur ou d'une faiblesse musculaires ont été signalés dans le passé (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil locomoteur). Les manifestations toxiques graves suivantes ont été associées à la colchicine : dépression médullaire, coagulation intravasculaire disséminée et atteinte de la fonction rénale, de la fonction hépatique, de l'appareil circulatoire et du système nerveux central. Dans la plupart des cas, ces manifestations toxiques étaient attribuables à une accumulation excessive ou à une surdose de colchicine (voir 5 SURDOSAGE).

Les effets indésirables suivants ont été signalés lors du traitement par la colchicine pour d'autres indications. En général, ils étaient réversibles après l'interruption temporaire du traitement ou la diminution de la dose de colchicine. Étant donné que ces effets indésirables ont été déclarés spontanément au sein d'une population dont la taille est incertaine, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de manière fiable ni d'établir un lien de causalité entre eux et l'exposition au médicament.

Effets dermatologiques : alopecie, éruption maculo-papuleuse, purpura, éruption cutanée

Effets gastro-intestinaux : crampes abdominales, intolérance au lactose, vomissements

Effets hématologiques : leucopénie, granulocytopénie, thrombocytopénie, pancytopénie, anémie aplasique

Effets hépatobiliaires : hausse du taux d'aspartate aminotransférase (AST), hausse du taux d'alanine aminotransférase (ALT)

Effets musculosquelettiques : myopathie, hausse du taux de créatine phosphokinase (CPK), myotonie, faiblesse musculaire, douleur musculaire, rhabdomyolyse

Effets neurologiques : neuropathie, névrite périphérique

Effets sur la reproduction : azoospermie, oligospermie

Des réactions indésirables cutanées sévères, à savoir le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), ont été observées au cours du traitement par la colchicine.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

L'administration concomitante de MYINFLA et d'inhibiteurs puissants de la P-gp et/ou d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4 accroît l'exposition à la colchicine, ce qui peut entraîner des effets toxiques parfois mortels de ce médicament. Une telle utilisation concomitante est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 3).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude n'a abordé les interactions médicament-médicament qui pourraient éventuellement être associées à MYINFLA. Néanmoins, les données et les renseignements publiés au sujet des interactions médicamenteuses possibles avec la colchicine sont présentés.

La colchicine est un substrat de la P-gp, qui est un transporteur d'efflux. De toutes les isoenzymes du cytochrome P450 qui ont été évaluées, la CYP3A4 est celle qui intervient principalement dans le métabolisme de la colchicine. L'administration concomitante de MYINFLA et de médicaments qui inhibent la P-gp (et qui inhibent également la CYP3A4 pour la plupart) entraînera probablement une augmentation de la concentration de colchicine.

9.3 Interactions médicament-comportement

On ne dispose d'aucune donnée sur MYINFLA à cet égard.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves.

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Classe thérapeutique	Source des données	Effet	Commentaire clinique
<p>Inhibiteurs puissants de la CYP3A4 : atazanavir, clarithromycine, darunavir/ritonavir, indinavir, itraconazole, kétoconazole, lopinavir/ritonavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télithromycine, tipranavir/ritonavir</p>	<p>É, T</p>	<p>Hausses significatives de la concentration plasmatique de colchicine, multipliée par un facteur allant jusqu'à 3,5. Des effets toxiques mortels de la colchicine ont été signalés lors de l'utilisation concomitante de ce médicament et de la clarithromycine, un inhibiteur puissant de la CYP3A4. De même, une hausse significative de la concentration plasmatique de colchicine est à prévoir en cas d'administration concomitante avec d'autres inhibiteurs puissants de la CYP3A4.</p>	<p>L'utilisation concomitante de MYINFLA et d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4 est contre-indiquée (voir 2 <i>CONTRE-INDICATIONS</i>.)</p>
<p>Inhibiteurs modérés de la CYP3A4 : amprénavir, aprépitant, diltiazem, érythromycine, fluconazole, fosamprénavir (promédicament métabolisé en amprénavir), jus de pamplemousse, vérapamil</p>	<p>É, T</p>	<p>Hausses significatives de la concentration plasmatique de colchicine, multipliée par un facteur allant jusqu'à 2. Des cas de toxicité neuromusculaire ont été signalés à la suite d'interactions entre ce médicament et le diltiazem et le vérapamil.</p>	<p>Il faut soupeser les bienfaits et les risques qui pourraient être associés à un tel traitement concomitant et surveiller étroitement les patients concernés afin de déceler tout signe ou symptôme de toxicité.</p> <p>Il faut éviter l'utilisation concomitante de MYINFLA et d'inhibiteurs modérés de la CYP3A4 chez les patients âgés et chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique modérée (voir 7 <i>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme</i>).</p>

Classe thérapeutique	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs puissants de la P-gp : cyclosporine, ranolazine	É, T	Hausses significatives de la concentration plasmatique de colchicine, multipliée par un facteur allant jusqu'à 3,2. Des effets toxiques mortels de la colchicine ont été signalés lors de l'utilisation concomitante de ce médicament et de la cyclosporine, un inhibiteur de la P-gp. De même, une hausse significative de la concentration plasmatique de colchicine est à prévoir en cas d'administration concomitante avec d'autres inhibiteurs de la P-gp.	L'utilisation concomitante de MYINFLA et d'inhibiteurs puissants de la P-gp est contre-indiquée (voir 2 <i>CONTRE-INDICATIONS</i>).
Inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase (statines) : atorvastatine, rosuvastatine, simvastatine	É, T	Interactions pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques : l'ajout de la colchicine au schéma posologique stable de longue durée d'un de ces médicaments (et vice-versa) a provoqué une myopathie et une rhabdomyolyse (qui a été parfois mortelle).	Il faut surveiller étroitement les patients concernés afin de déceler tout signe ou symptôme musculaire tel qu'une douleur, une sensibilité ou une faiblesse, plus particulièrement au début du traitement. La surveillance du taux de créatine phosphokinase (CPK) ne préviendra pas nécessairement la survenue d'une myopathie sévère.
Autres hypolipémiants : fibrates, gemfibrozil	É, T		
Glucosides digitaliques : digoxine	É	Il s'agit d'un substrat de la P-gp. Des cas de rhabdomyolyse ont été signalés.	

Légende : É = étude de cas; T = théorique

Inhibiteurs puissants de la P-gp : Après l'administration concomitante d'une dose unique de 100 mg de cyclosporine et d'une dose de 0,6 mg de colchicine, l'ASC et la C_{max} de la colchicine ont été multipliées par un facteur de 3,2.

Inhibiteurs puissants de la CYP3A4 : Après l'administration d'une dose unique de 0,6 mg de colchicine faisant suite à un traitement de 7 jours par la clarithromycine à raison de 250 mg 2 f.p.j., l'ASC et la C_{max} de la colchicine ont été multipliées respectivement par un facteur de 3,4 et de 3,0.

Après l'administration d'une dose unique de 0,6 mg de colchicine faisant suite à un traitement de 5 jours par le ritonavir à raison de 100 mg 2 f.p.j., l'ASC et la C_{max} de la colchicine ont été multipliées

respectivement par un facteur de 3,5 et de 2,7.

Après l'administration d'une dose unique de 0,6 mg de colchicine faisant suite à un traitement de 5 jours par le kétoconazole à raison de 200 mg 2 f.p.j., l'ASC et la C_{max} de la colchicine ont été multipliées respectivement par un facteur de 2,9 et de 1,9.

Inhibiteurs modérés de la CYP3A4 : Après l'administration d'une dose unique de 0,6 mg de colchicine faisant suite à un traitement de 5 jours par le vérapamil à libération prolongée à raison de 240 mg 1 f.p.j., l'ASC et la C_{max} de la colchicine ont été multipliées respectivement par un facteur de 2,0 et de 1,3.

Après l'administration d'une dose unique de 0,6 mg de colchicine faisant suite à un traitement de 7 jours par le diltiazem à libération prolongée à raison de 240 mg 1 f.p.j., l'ASC et la C_{max} de la colchicine ont été multipliées respectivement par un facteur de 1,8 et de 1,3.

Interaction avec la vitamine B₁₂ : L'administration prolongée de colchicine provoque une malabsorption réversible de la vitamine B₁₂.

9.5 Interactions médicament-aliment

MYINFLA a été administré avec des aliments dans le cadre d'une étude de biodisponibilité dont les résultats ont indiqué que les aliments n'exercent aucun effet significatif sur la biodisponibilité de ce médicament (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Tableau 4). Par conséquent, MYINFLA peut être pris avec ou sans aliments.

Les données des études sur les interactions potentielles entre la colchicine et le jus de pamplemousse (un inhibiteur modéré de la CYP3A4) indiquent que ce dernier peut accroître la biodisponibilité orale de la colchicine. Il faut éviter de consommer des pamplemousses ou du jus de pamplemousse pendant le traitement par MYINFLA.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Il a été démontré que le traitement par la colchicine influe sur les résultats des épreuves de laboratoire. Les effets qui pourraient avoir une importance clinique sont notamment l'obtention de faux positifs à la numération des globules rouges et au dosage de l'hémoglobine lors des analyses d'urine à visée diagnostique ainsi que des interactions avec le dosage des 17-hydroxycortistéroïdes dans l'urine selon la méthode de Reddy, Jenkins et Thorn.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le mode d'action de la colchicine dans la prévention secondaire des événements cardiovasculaires (CV) majeurs n'a pas encore été complètement élucidé. Cela dit, il a été établi que la colchicine perturbe la fonction cytosquelettique en inhibant la polymérisation des β -tubulines en microtubules et qu'elle empêche de ce fait l'activation, la dégranulation et la migration des neutrophiles. Des données portent à croire que la colchicine peut également perturber la formation d'inflammasomes (complexes qui sont

des médiateurs de l'activation de l'interleukine 1 β) dans les neutrophiles et les monocytes.

Il a été démontré récemment que la colchicine inhibe l'activation de la caspase-1, la composante enzymatique de l'inflammasome NLRP3 (*nucleotide-binding oligomerization domain receptor [NOD-like receptor] family pyrin 3*). La colchicine peut accroître le seuil d'activation maximale de l'inflammasome, notamment en atténuant l'inflammation subclinique (sans pour autant l'éliminer complètement).

Les autres activités anti-inflammatoires potentielles de la colchicine comprennent la modulation de l'expression de la pyrine, la régulation négative de la production d'ARNm du LITAF (*lipopolysaccharide-induced TNF- α factor*), l'inhibition de la libération d'histamine par les mastocytes, l'inhibition de la synthèse du procollagène et la stimulation de l'activité des collagénases.

10.2 Pharmacodynamie

On n'a pas encore fait toute la lumière sur la pharmacodynamie de la colchicine dans la prévention des événements CV athérothrombotiques; toutefois, il a été démontré que la colchicine exerce des effets cardioprotecteurs, anti-inflammatoires et anti-athéroscléreux in vivo chez plusieurs modèles animaux et qu'elle peut stabiliser les plaques athéroscléreuses en réduisant l'activité inflammatoire et le fardeau athéroscléreux. Des effets favorables (modification des plaques) du traitement par la colchicine à raison de 0,5 mg par jour ont été observés chez des patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu, peu importe s'il y avait eu ou non réduction considérable des lipoprotéines de basse densité ou intensification du traitement par une statine à forte dose.

10.3 Pharmacocinétique

Chez les adultes en bonne santé, la colchicine se caractérise par une pharmacocinétique linéaire lorsqu'elle est administrée à des doses comprises entre 0,5 et 1,5 mg.

Le tableau 4 résume les paramètres pharmacocinétiques moyens de MYINFLA observés chez des adultes en bonne santé.

Tableau 4 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de MYINFLA chez des adultes en bonne santé, à jeun et à l'état postprandial

	C_{max} ng/mL	T_{max} h ^a	t_{1/2} h	ASC₀₋₇₂ ng·h/mL
Moyenne après l'administration d'une dose unique (CV %) (à jeun)	1,95 (41,1)	1,33 (min.-max. : 0,75-2,67)	26,44 (16,7)	14,01 (35,4)
Moyenne après l'administration d'une dose unique (CV %) (à l'état postprandial)	1,99 (41,6)	1,67 (min.-max. : 0,50-3,00)	26,66 (16,6)	12,87 (31,9)

ASC : aire sous la courbe; C_{max} : concentration maximale; CV : coefficient de variation; t_{1/2} : demi-vie d'élimination; T_{max} : temps pour atteindre la C_{max}

^a La médiane et les valeurs minimale et maximale sont présentées.

Absorption

Après son administration par voie orale, la colchicine est soumise à un cycle entéro-hépatique. Elle est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal. Chez des adultes en bonne santé qui ont reçu une dose unique de MYINFLA à jeun par voie orale, la colchicine est absorbée et atteint une C_{max} moyenne d'un peu moins de 2 ng/mL (min.-max. : 0,8-3,9 ng/mL) en l'espace d'environ 1,3 h (min.-max. : 0,75-4 h).

MYINFLA a été administré avec ou après un repas hypercalorique riche en matières grasses dans le cadre d'une étude de biodisponibilité dont les résultats ont indiqué que les aliments n'exercent aucun effet significatif sur la biodisponibilité de ce médicament (voir le tableau 4, ci-dessus). Par conséquent, MYINFLA peut être pris avec ou sans aliments.

Chez certains sujets, des pics secondaires de la concentration de colchicine ont été observés de 3 à 36 h après l'administration, représentant de 39 à 155 % du pic initial. Ces observations ont été attribuées à plusieurs phénomènes (sécrétion intestinale et réabsorption et/ou recirculation biliaire).

Selon les données disponibles, la biodisponibilité absolue de la colchicine serait d'environ 45 %.

Distribution

Le volume de distribution apparent moyen chez de jeunes volontaires sains est compris entre 5 et 8 L/kg environ.

Le taux de liaison de la colchicine aux protéines sériques est faible ($39 \pm 5\%$). La colchicine se lie principalement à l'albumine, peu importe sa concentration. Après sa réabsorption, la colchicine est rapidement éliminée du plasma et se distribue dans divers tissus. Elle est présente en concentration élevée dans les leucocytes, les reins, le foie et la rate; par conséquent, son accumulation dans ces cellules et ces organes peut provoquer des effets toxiques. La colchicine se distribue rapidement dans les leucocytes périphériques et elle atteint dans ces cellules une concentration qui peut être supérieure à sa concentration dans le plasma.

Métabolisme

La colchicine est partiellement acétylée dans le foie et elle est lentement métabolisée dans d'autres tissus. Elle est déméthylée en deux métabolites principaux, la 2-O-déméthylcolchicine (2-DMC) et la 3-O-déméthylcolchicine (3-DMC), et en un métabolite mineur, la 10-O-déméthylcolchicine (ou colchicéine). Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont démontré que la CYP3A4 intervient dans la biotransformation de la colchicine en 2-DMC et en 3-DMC. Les concentrations plasmatiques de ces métabolites sont minimales (inférieures à 5 % de celle de la molécule mère). La colchicine est un substrat de la P-gp. L'administration concomitante de colchicine et d'un inhibiteur puissant de la P-gp et/ou d'un inhibiteur puissant de la CYP3A4 accroît l'exposition à la colchicine, ce qui peut entraîner des effets toxiques parfois mortels de ce médicament (voir 9 *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Élimination

De 40 à 65 % d'une dose de 1 mg de colchicine administrée par voie orale ont été récupérés sous forme inchangée dans l'urine de volontaires sains. On suppose également que la recirculation entéro-hépatique et l'excrétion biliaire de la colchicine contribuent à l'élimination de celle-ci. Après l'administration orale de multiples doses de colchicine (0,6 mg 2 fois par jour), la demi-vie d'élimination moyenne de ce médicament observée chez de jeunes volontaires sains (âgés en moyenne de 25 à 28 ans) était de 26,6 à 31,2 heures.

Élimination extracorporelle : L'hémodialyse ne permet pas d'éliminer la colchicine.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : On ne dispose d'aucune donnée sur MYINFLA à cet égard. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.
- **Personnes âgées** : Un rapport publié a décrit la pharmacocinétique de la colchicine (comprimé de 1 mg) administrée par voie orale chez 4 femmes âgées et chez 6 jeunes hommes en bonne santé. Les 4 femmes âgées avaient 83 ans en moyenne (min.-max. : 75-93 ans), pesaient 47 kg en moyenne (38-61 kg) et avaient une clairance de la créatinine moyenne de 46 mL/min (min.-max. : 25-75 mL/min). La concentration plasmatique maximale et l'aire sous la courbe (ASC) moyennes de la colchicine étaient 2 fois plus élevées chez les femmes âgées que chez les jeunes hommes en bonne santé. Une étude pharmacocinétique portant sur l'administration orale d'une dose unique de 0,6 mg de colchicine en comprimé a été menée auprès de jeunes sujets en bonne santé (n = 20) âgés de 18 à 30 ans et de sujets âgés (n = 18) dont l'âge variait de 60 à 70 ans. L'âge médian des sujets âgés qui ont pris part à cette étude était de 62 ans, et leur âge moyen (\pm écart-type), de 62,83 ans (\pm 2,83 ans). Une différence statistiquement significative en ce qui a trait à la clairance de la créatinine (moyenne \pm écart-type) a été relevée entre les deux groupes (132,56 \pm 23,16 mL/min chez les jeunes sujets vs 87,02 \pm 17,92 mL/min chez les sujets âgés). Les paramètres pharmacocinétiques de la colchicine suivants (moyenne \pm écart-type) ont été observés chez les jeunes sujets et chez les sujets âgés respectivement : ASC_{0-inf} de 22,39 \pm 6,95 ng·h/mL et de 25,01 \pm 6,92 ng·h/mL; C_{max} de 2,61 \pm 0,71 ng/mL et de 2,56 \pm 0,97 ng/mL; T_{max} de 1,38 \pm 0,42 h et de 1,25 \pm 0,43 h; demi-vie d'élimination apparente de 24,92 \pm 5,34 h et de 30,06 \pm 10,78 h; et clairance de 0,0321 \pm 0,0091 mL/min et de 0,0292 \pm 0,0071 mL/min.

La prudence est de mise lorsque MYINFLA est utilisé chez les patients âgés, étant donné la fréquence accrue de détérioration de la fonction rénale, de maladies concomitantes ou de traitements concomitants au sein de cette population (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées).

- **Sexe** : Il n'y a pas de différence entre les hommes et les femmes quant aux paramètres pharmacocinétiques de la colchicine.
- **Femmes enceintes ou qui allaitent** : La colchicine traverse la barrière placentaire (selon les données disponibles, elle atteindrait chez le fœtus une concentration plasmatique correspondant à environ 15 % de la concentration atteinte chez la mère). La colchicine est également excrétée dans le lait maternel à des concentrations comparables à celles mesurées dans le sérum maternel (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes et 7.1.2 Femmes qui allaitent).
- **Polymorphisme génétique** : On ne dispose d'aucune donnée sur MYINFLA à cet égard.
- **Origine ethnique** : On ne dispose d'aucune donnée sur MYINFLA à cet égard.
- **Insuffisance hépatique** : Aucune étude portant expressément sur la pharmacocinétique de MYINFLA n'a été menée auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique à divers degrés. Les rapports publiés sur la pharmacocinétique de la colchicine administrée par voie intraveineuse à des sujets atteints d'une maladie hépatique chronique sévère, ainsi qu'à des sujets atteints d'une cirrhose biliaire primitive ou alcoolique et à des sujets ayant une fonction rénale normale ont mis en évidence une grande variabilité interindividuelle. La clairance de la colchicine était nettement plus faible et la demi-vie plasmatique de ce médicament était plus longue chez certains sujets atteints de cirrhose légère ou modérée que chez les sujets sains.

Aucune tendance constante n'a été notée chez les sujets atteints de cirrhose biliaire primitive. On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique sur les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

- **Insuffisance rénale** : Aucune étude portant expressément sur la pharmacocinétique de MYINFLA n'a été menée auprès de patients atteints d'insuffisance rénale à divers degrés. Un rapport publié décrit le devenir de la colchicine (1 mg) chez de jeunes adultes des deux sexes atteints de fièvre méditerranéenne familiale (FMF) qui présentaient une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une dialyse. La clairance de la colchicine était 75 % plus faible chez les sujets atteints de FMF et d'IRT que chez les sujets atteints de FMF qui avaient une fonction rénale normale (0,17 L/h/kg vs 0,73 L/h/kg), et la demi-vie plasmatique de ce médicament était plus longue chez les premiers que chez les seconds (18,8 h vs 4,4 h). Dans le cadre d'une autre étude, des sujets sains qui présentaient une fonction rénale normale (n = 8), des sujets atteints d'insuffisance rénale légère (n = 8), modérée (n = 8) ou sévère (n = 8), et des sujets atteints d'IRT (n = 8) ont reçu une dose unique de 0,6 mg de colchicine avant, puis après une hémodialyse. Les résultats de cette étude indiquent que les taux d'exposition à la colchicine observés avant et pendant l'hémodialyse chez les sujets qui avaient une fonction rénale normale, ceux qui avaient une légère insuffisance rénale et ceux qui avaient une IRT étaient similaires (24,7-31,7 ng·h/mL), mais qu'ils étaient jusqu'à 2 fois plus élevés chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (48,9 ng·h/mL et 48,0 ng·h/mL, respectivement). Une très faible proportion de la dose de colchicine (5,2 % en moyenne) a été retrouvée dans le dialysat.
- **Obésité** : On ne dispose d'aucune donnée sur MYINFLA à cet égard.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à la température ambiante (15 à 30 °C). Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Remettre le médicament dans un contenant hermétique et opaque.

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être rapporté à la pharmacie locale pour qu'il y soit éliminé.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

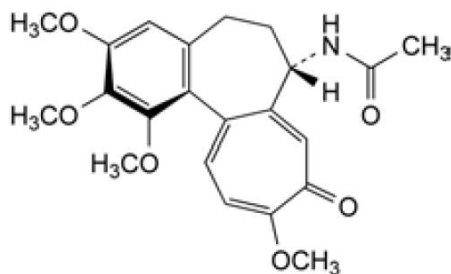
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : colchicine

Nom chimique : N-[(7S)-1,2,3,10-Tétraméthoxy-9-oxo-5,6,7,9-tétrahydrobenzo[a]heptalén-7-yl]acétamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₂H₂₅NO₆; 399,44 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : poudre d'un blanc jaunâtre ou tirant sur le jaune pâle ou le jaune verdâtre pâle, qui devient plus foncée lorsqu'elle est exposée à la lumière et qui est très soluble dans le chloroforme, soluble dans l'eau, l'éthanol absolu, le chloroforme et le benzène, et légèrement soluble dans l'éther.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 5 – Résumé des données démographiques dans l'étude clinique sur la prévention secondaire des événements CV majeurs

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
COLCOT	Essai multicentrique, contrôlé par placebo, à double insu et à répartition aléatoire, dont la durée était dictée par le nombre d'événements	MYINFLA à 0,5 mg, ou placebo correspondant, administré 1 fois par jour, par voie orale Durée médiane du traitement à l'étude : MYINFLA : 19,6 mois Placebo : 19,5 mois	N = 4745 MYINFLA : n = 2366 Placebo : n = 2379	60,6 ans (20-94 ans)	H : 80,8 % F : 19,2 %

Pour être admis à l'essai COLCOT, il fallait être un adulte, avoir subi un infarctus du myocarde (IM) au cours des 30 jours qui précédaient l'admission, avoir subi l'intervention de revascularisation percutanée prévue (quelle qu'elle soit), et faire l'objet d'une prise en charge conforme aux lignes directrices nationales, y compris un traitement intensif par une statine. Les patients qui présentaient l'une des caractéristiques suivantes n'étaient pas admissibles à l'étude : maladie mal maîtrisée, telle qu'une insuffisance cardiaque de classe III ou IV; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 35 %; antécédents récents (au cours des 3 mois précédents) d'accident vasculaire cérébral (AVC); IM de référence de type 2 (secondaire à un déséquilibre ischémique), pontage aorto-coronarien prévu ou antécédents d'une telle intervention (au cours des 3 années précédentes); antécédents de cancer ou de maladie lymphoproliférative au cours des 3 années précédentes; maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse); diarrhée chronique; maladie neuromusculaire évolutive préexistante; anomalies de certains paramètres de laboratoire; prise concomitante de certains traitements; antécédents de cirrhose, d'hépatite chronique évolutive ou de maladie hépatique sévère; grossesse ou allaitement.

Les deux groupes de l'essai COLCOT étaient bien équilibrés l'un par rapport à l'autre quant aux caractéristiques initiales et démographiques des patients, et leur comparaison n'a mis en évidence aucune différence d'importance clinique. La majorité des patients étaient des hommes (80,8 %) de race blanche (72,5 %). L'âge moyen des patients était de 60,6 ans (min.-max. : 20-94 ans). L'IMC moyen des patients s'établissait à 28,3 kg/m², et il n'y avait pas de différence entre les groupes à cet égard. Les patients ont été répartis au hasard entre les groupes 13,5 jours en moyenne après avoir subi un IM, la plupart d'entre eux (93,0 %) ayant subi une intervention coronarienne percutanée (ICP) pour cet IM de référence.

Aucune différence d'importance clinique n'a été observée entre les groupes en ce qui concerne les antécédents médicaux et les traitements médicamenteux concomitants des patients. La plupart des patients étaient des fumeurs (29,9 %) ou d'anciens fumeurs (36,7 %), et avaient des antécédents d'hypertension (51,0 %) ou de dyslipidémie (45,0 %). La majorité des patients ont reçu les soins médicaux standards, soit des antithrombotiques (99,8 %), des régulateurs du métabolisme des lipides (99,3 %) et des bêtabloquants (88,9 %).

Le paramètre d'évaluation principal était le temps écoulé entre la répartition aléatoire et le premier événement CV tel que le décès d'origine CV, l'arrêt cardiaque avec réanimation, l'IM aigu, l'AVC ou l'hospitalisation urgente pour une angine de poitrine commandant une revascularisation coronarienne (HUARC). Les résultats relatifs au paramètre principal obtenus dans les deux groupes de l'essai ont été comparés au moyen d'un test de Mantel-Haenszel, et les rapports des risques instantanés (RRI) et les intervalles de confiance (IC) à 95 % correspondants ont été calculés à l'aide d'un modèle de régression à risques proportionnels de Cox.

Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient le temps écoulé avant le décès (mortalité totale), le temps écoulé avant la survenue des composantes du paramètre principal, et le temps écoulé avant la survenue des événements du paramètre composite comprenant le décès d'origine CV, l'arrêt cardiaque avec réanimation, l'IM aigu et l'AVC. Les événements CV récurrents ont également été l'objet d'une évaluation prédéfinie.

14.2 Résultats de l'étude

Tableau 6 – Résultats de l'essai COLCOT (population en intention de traiter)

Paramètre clinique	MYINFLA N = 2366 n (%)	Placebo N = 2379 n (%)	RRI (IC à 95 %)	Valeur <i>p</i>
Paramètre principal composite	131 (5,5)	170 (7,1)	0,77 (0,61-0,96)	0,02 [†]
Décès d'origine CV	20 (0,8)	24 (1,0)	0,84 (0,46-1,52)	0,56
Arrêt cardiaque avec réanimation	5 (0,2)	6 (0,3)	0,83 (0,25-2,73)	0,76
IM aigu	89 (3,8)	98 (4,1)	0,91 (0,68-1,21)	0,52
AVC	5 (0,2)	19 (0,8)	0,26 (0,10-0,70)	0,01
HUARC	25 (1,1)	50 (2,1)	0,50 (0,31-0,81)	0,005

† Le test de Mantel-Haenszel et le modèle de régression multivariée à risques proportionnels de Cox, qui tenaient compte de l'âge, des antécédents de diabète, des antécédents de revascularisation coronarienne et des antécédents d'insuffisance cardiaque, ont donné des valeurs *p* similaires.

AVC : accident vasculaire cérébral; CV : cardiovasculaire; HUARC : hospitalisation urgente pour une angine de poitrine commandant une revascularisation coronarienne; IC : intervalle de confiance; IM : infarctus du myocarde; RRI : rapport des risques instantanés

Le paramètre principal est survenu chez 5,5 % des patients du groupe MYINFLA et chez 7,1 % des patients du groupe placebo (voir le tableau 6 ci-dessus). La différence relevée entre les deux groupes à cet égard s'est révélée statistiquement significative (RRI = 0,77; IC à 95 % : 0,61-0,96; *p* = 0,02).

L'analyse de sensibilité effectuée pour le paramètre principal (RRI = 0,72; IC à 95 % : 0,56-0,93; *p* = 0,01) à partir des données de la population traitée conformément au protocole (patients qui n'avaient commis aucune entorse majeure au protocole) et l'analyse des données des patients sous traitement (patients qui ont reçu leur traitement) (RRI = 0,65; IC à 95 % : 0,50-0,84; *p* = 0,001) ont également mis en évidence des différences statistiquement significatives entre les groupes.

Les résultats de l'analyse de sous-groupes (définis en fonction du sexe, de l'âge, du statut tabagique, des antécédents de diabète, des antécédents d'hypertension, des antécédents d'IM, des antécédents d'ICP ou de pontage aorto-coronarien, des antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire, et de la numération leucocytaire initiale) ayant porté sur le paramètre principal n'ont mis en évidence aucune interaction significative entre les caractéristiques définissant les sous-groupes et les effets du traitement.

Le paramètre principal est survenu chez 7,4 % des patients de plus de 65 ans sous colchicine et chez 9,4 % des patients de plus de 65 ans sous placebo (RRI = 0,79; IC à 95 % : 0,55-1,13; *p* = 0,20). Ce paramètre est survenu chez 11,2 % des patients de plus de 75 ans sous colchicine et chez 14,7 % des patients de plus de 75 ans sous placebo (RRI = 0,76; IC à 95 % : 0,43-1,34; *p* = 0,35).

L'analyse des paramètres secondaires a révélé que le paramètre composite comprenant le décès d'origine CV, l'arrêt cardiaque, l'IM aigu ou l'AVC a été observé chez 4,7 % des patients sous MYINFLA et chez 5,5 % des patients sous placebo (RRI = 0,85; IC à 95 % : 0,66-1,10; *p* = 0,22). Les taux de tous les événements observés relevant du paramètre principal étaient plus faibles dans le groupe MYINFLA que dans le groupe placebo, et cette différence de taux entre les deux groupes s'est révélée significative

dans le cas de l'AVC (RRI = 0,26; IC à 95 % : 0,10-0,70; $p = 0,01$) et de l'HUARC (RRI = 0,50; IC à 95 % : 0,31-0,81; $p = 0,005$). Quarante-quatre décès, toutes causes confondues, sont survenus au sein de chaque groupe de l'étude.

MYINFLA a entraîné une réduction significative de 34 % du taux total d'événements (premiers événements et récurrences) relevant du paramètre principal comparativement au placebo (rapport des taux MYINFLA/placebo = 0,66; IC à 95 % : 0,51-0,86; $p = 0,002$) au sein de la population en intention de traiter.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

MYINFLA n'a été l'objet d'aucune étude de toxicologie non clinique. Néanmoins, les données et les renseignements publiés en matière de toxicologie non clinique relativement à la colchicine sont présentés.

Toxicologie générale : Aucune étude de toxicologie générale n'a été menée sur MYINFLA.

Toute surdose de colchicine peut être létale.

Cancérogénicité : Des études de 2 ans visant à évaluer le potentiel cancérogène de la colchicine chez la souris et le rat ont été réalisées. Aucun signe de cancérogénicité liée à la colchicine n'a été observé chez les souris et les rats qui ont reçu ce médicament par voie orale à des doses pouvant atteindre 3 mg/kg/jour et 2 mg/kg/jour, respectivement.

Génotoxicité : La colchicine ne s'est pas révélée mutagène lors du test de mutation bactérienne inverse. Lors du test d'aberration chromosomique effectué sur des leucocytes humains mis en culture, le traitement par la colchicine a entraîné la formation de micronoyaux. Étant donné que des études publiées ont révélé que la colchicine induit une aneuploïdie par non-disjonction mitotique sans altération structurale de l'ADN, on considère que ce médicament n'a pas de pouvoir clastogène, malgré la formation de micronoyaux.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Les données d'études non cliniques publiées à ce jour démontrent que les perturbations de la formation des microtubules induits par la colchicine influent sur la méiose et la mitose. Des études sur la reproduction ont également mis en évidence des anomalies de la morphologie des spermatozoïdes et une diminution du nombre de spermatozoïdes chez les mâles, et des perturbations de la pénétration des spermatozoïdes, de la deuxième division méiotique et du clivage normal chez les femelles exposées à la colchicine. L'administration de la colchicine à des femelles gravides a entraîné le décès de fœtus et des effets tératogènes. Ces effets étaient fonction de la dose, et le moment de l'exposition à ce médicament était crucial, en ce sens qu'il influait sur l'apparition d'effets sur le développement embryo-fœtal. En général, les doses évaluées lors des études non cliniques étaient plus élevées que l'équivalent de la dose thérapeutique chez l'humain, mais il a été impossible d'établir les marges d'innocuité pour la toxicité pour la reproduction et le développement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes et 7.1.1 Femmes enceintes).

Toxicologie particulière : Aucune étude de toxicologie particulière n'a été menée sur MYINFLA.

Toxicité chez les jeunes animaux : Aucune étude sur la toxicité chez les jeunes animaux n'a été menée

sur MYINFLA. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

MYINFLA^{MC}

Comprimés de colchicine à libération prolongée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **MYINFLA** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **MYINFLA** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on MYINFLA?

MYINFLA est un médicament utilisé pour réduire les risques cardiovasculaires chez les patients dont les artères se sont rétrécies en raison de la formation de plaques, ce qui limite l'apport de sang au cœur.

Comment MYINFLA agit-il?

On n'a pas tout à fait élucidé comment MYINFLA réduit les risques cardiovasculaires, mais on sait qu'il peut contribuer à atténuer l'inflammation dans les artères. MYINFLA n'est pas un médicament contre la douleur. Il ne faut pas le prendre pour traiter la douleur ou d'autres problèmes de santé.

Quels sont les ingrédients de MYINFLA?

Ingrédient médicinal : colchicine

Ingrédients non médicinaux : copolymère d'ammonio-méthacrylate, bleu n° 1 FD&C, monostéarate de glycéryle, sirop de sucre inverti, oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium, maltodextrine, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, polysorbate 80, povidone, glycolate d'amidon sodique, saccharose, talc, dioxyde de titane, citrate de triéthyle, eau

MYINFLA se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Comprimés à libération prolongée dosés à 0,5 mg

N'utilisez pas MYINFLA dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique à la colchicine ou à n'importe quel autre ingrédient de ce médicament;
- si vous avez des problèmes de reins ou de foie;
- si vous avez un trouble sanguin;
- si vous prenez les médicaments suivants :
 - atazanavir,
 - clarithromycine,
 - cyclosporine,
 - darunavir/ritonavir,
 - indinavir,
 - itraconazole,
 - kétoconazole,

- lopinavir/ritonavir,
- néfazodone,
- nelfinavir,
- ranolazine,
- ritonavir,
- saquinavir,
- télithromycine,
- tipranavir.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MYINFLA, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous avez des problèmes de foie ou de reins;
- vous avez des problèmes gastro-intestinaux;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ignore si MYINFLA est nocif pour un bébé à naître. Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous êtes un homme et que votre partenaire peut devenir enceinte, parlez-en à votre professionnel de la santé. Le traitement par la colchicine peut être lié à l'apparition d'une infertilité chez certains hommes, qui est réversible après l'arrêt du traitement;
- vous allaitez ou prévoyez le faire. La colchicine passe dans le lait maternel.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

MYINFLA peut provoquer des effets secondaires graves ou le décès lorsqu'il est présent en trop grande quantité dans le corps. La prise de certains médicaments en même temps que MYINFLA peut entraîner une hausse excessive du taux de MYINFLA dans le sang, en particulier chez les personnes qui ont des problèmes de reins ou de foie.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec MYINFLA :

- certains antibiotiques (médicaments utilisés pour traiter des infections), tels que l'érythromycine;
- les antiviraux (médicaments utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH]), tels que le fosamprénavir;
- les antifongiques, tels que le fluconazole;
- certains médicaments pour le cœur, tels que le vérapamil et le diltiazem;
- la digoxine (médicament utilisé pour traiter certains problèmes cardiaques);
- les médicaments utilisés pour abaisser le taux de cholestérol, tels que le gemfibrozil, les « fibrates », l'atorvastatine, la rosuvastatine et la simvastatine;
- l'aprépitant (médicament utilisé pour prévenir les nausées et les vomissements provoqués par le traitement du cancer).

Évitez de manger des pamplemousses ou de boire du jus de pamplemousse pendant le traitement par MYINFLA, car cela pourrait entraîner une hausse excessive du taux de colchicine dans votre sang et une augmentation du risque d'effets secondaires graves.

Comment MYINFLA s'administre-t-il?

Prenez toujours ce médicament exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a recommandé. MYINFLA peut être toxique; par conséquent, il faut absolument éviter de dépasser la dose prescrite par votre professionnel de la santé.

En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé. Il vous dira combien de comprimés de MYINFLA vous devez prendre, quand vous devez les prendre et pendant combien de temps vous devrez continuer à les prendre.

Dose habituelle

Prenez 1 comprimé 1 fois par jour, avec ou sans aliments.

Surdose

La prise d'une dose trop élevée de MYINFLA peut avoir des effets toxiques graves et même mortels. Les premiers symptômes de surdose (qui apparaissent en l'espace de 24 heures, mais qui peuvent aussi se manifester plus tard) comprennent des nausées, des vomissements, des maux de ventre, de la diarrhée ou une baisse de la tension artérielle.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de MYINFLA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Mais s'il est déjà presque l'heure de prendre la dose suivante, sautez simplement la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas 2 doses à la fois pour compenser cet oubli.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MYINFLA?

Lorsque vous prenez MYINFLA, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Diarrhée	X		
Troubles gastro-intestinaux : crampes, douleurs à l'estomac, nausées, vomissements		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
<i>Anémie</i> : fatigue, faiblesse, étourdissement ou sensation de tête légère, maux de tête, froideur des mains ou des pieds, essoufflement		X	
<i>Éruption cutanée sévère</i> : rougeur, formation de cloques ou desquamation au niveau de la peau, de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, avec fièvre, frissons, maux de tête, toux, soif, diminution du besoin d'uriner, courbatures ou enflure des ganglions		X	
<i>Cholestase (diminution de la sécrétion de bile)</i> : jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux), urine foncée, selles claires, perte d'appétit		X	
RARE			
Faiblesse ou douleur musculaires			X
Picotements dans les doigts ou les orteils, ou engourdissement de ceux-ci			X

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez MYINFLA à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

Gardez-le hors de la portée et de la vue des enfants. Rapportez tous les comprimés inutilisés à votre pharmacie pour qu'elle les élimine de façon appropriée.

Pour en savoir plus sur MYINFLA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.pendopharm.com>), ou peut être obtenu en composant le 1-888-550-6060.

Le présent feuillet a été rédigé par Pendopharm, division de Pharmascience inc.

Ces renseignements étaient à jour à la date de la dernière révision indiquée ci-dessous, mais il se peut que le fabricant dispose de renseignements plus récents.

Dernière révision : 20 AOÛT 2021

^{MC} Marque de commerce de Pharmascience inc.