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

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

COLCHIMAX, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Méthylsulfate de tiémonium .....50,0 mg

Poudre d'opium .....12,5 mg

Colchicine cristallisée .....1,0 mg

Pour un comprimé sécable.

Excipients à effet notoire : lactose, glucose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Accès aigu de goutte,
- Prophylaxie des accès aigus de goutte chez le goutteux chronique notamment lors de l'instauration du traitement hypo-uricémiant,
- Autres accès aigus microcristallins: chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite,
- Maladie périodique,
- Maladie de Behçet

- Traitement de la péricardite aiguë idiopathique en association aux traitements anti-inflammatoires conventionnels (AINS ou corticoïdes) chez les patients présentant un premier épisode de péricardite ou une récidive (avec CRP anormale), à l'exclusion des péricardites post-opératoires de chirurgie cardiaque.

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Le traitement par la colchicine doit être réduit ou arrêté en cas de signes de diarrhées, nausées et vomissements.

Accès aigu de goutte

La colchicine doit être initiée le plus tôt possible, 1 mg dans les 12 premières heures, suivi de 0,5 mg une heure plus tard, et poursuivie les jours suivants à 0,5 mg 2 à 3 fois par jour en fonction de l'évolution de la pathologie et de la survenue éventuelle de signes d'intolérance.

En cas de diarrhée, le traitement par la colchicine doit être réduit ou arrêté.

Prophylaxie des accès aigus de goutte chez le goutteux chronique notamment lors de l'instauration du traitement hypo-uricémiant,

0,5 mg à 1 mg par jour en fonction de l'évolution de la pathologie et de la survenue éventuelle de signes d'intolérance.

En cas de diarrhée, le traitement par la colchicine doit être réduit ou arrêté.

Population âgée

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

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

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

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

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

Prophylaxie des autres accès aigus microcristallins / maladie de Behçet

1 mg de colchicine par jour.

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

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

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

Maladie périodique

Adulte

1 mg à 2 mg de colchicine par jour.

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

Enfant

En raison de la présence de sulfate de tiémonium et de poudre d'opium, l'utilisation de COLCHIMAX chez l'enfant n'est pas recommandée.

Péricardite aiguë idiopathique (premier épisode ou récidive)

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

Adultes

La dose doit être ajustée au poids du patient.

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

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

La durée du traitement est de 3 mois.

Population pédiatrique

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

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Liées à la colchicine :

- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 ml/min),
- insuffisance hépatique sévère,
- association avec un macrolide (sauf spiramycine),
- association avec la pristinamycine.
- péricardite aiguë idiopathique (premier épisode ou récidive) survenant au cours de la grossesse du fait de la nécessité de l'association aux traitements anti-inflammatoires conventionnels. Voir rubrique 4.6

Liées au méthylsulfate de tiémonium :

- risque de glaucome par fermeture de l'angle,
- risque de rétention urinaire lié à des troubles urétroprostatiques,
- allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en gardes spéciales

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

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

Liées aux excipients:

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

Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

Liées à la poudre d'opium:

Possibilité de dépendance physique et psychique en usage prolongé et à fortes doses.

Risques liés à l'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés:

L'utilisation concomitante de COLCHIMAX et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante avec ces médicaments sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels les autres options thérapeutiques ne sont pas possibles. Si la décision est prise de prescrire COLCHIMAX de façon concomitante avec des médicaments sédatifs, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée de traitement doit être aussi courte que possible.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler la survenue de signes et de symptômes de dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Précautions d'emploi

Liées à la colchicine

- Avant l'instauration d'un traitement par colchicine :
    - il est recommandé, en particulier chez les personnes âgées, d'évaluer la clairance de la créatinine.
    - d'apprécier la prescription d'un traitement concomitant susceptible de détériorer la fonction rénale/hépatique, mais aussi d'induire une toxicité médullaire/ musculaire.

En cas d'insuffisance rénale et / ou d'insuffisance hépatique, il est recommandé, au cours du premier mois de traitement :

- d'effectuer une NFS et une numération des plaquettes,
- de réévaluer la clairance de la créatinine,

Informer systématiquement les patients lors de la prescription et de la délivrance de colchicine sur :

- les premiers signes de surdosages (diarrhées, nausées, vomissements) et la nécessité de consulter en cas d'apparition de ces signes,
- l'importance de la bonne compréhension du schéma posologique,
- **la nécessité de signaler aux professionnels de santé la prise de ce traitement avant toute nouvelle prescription ou délivrance d'un autre médicament.**

En cas de traitement au long cours, surveiller par dosage des Plaquettes, NFS et de la créatinine surtout pendant le premier mois de traitement.

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

Liées au méthylsulfate de tiémonium

Utiliser avec prudence en cas de :

- hypertrophie prostatique,
- insuffisance hépatique et/ou rénale,
- insuffisance coronarienne, troubles du rythme, hyperthyroïdie,
- bronchite chronique en raison de l'accroissement de la viscosité des sécrétions bronchiques,
- iléus paralytique, atonie intestinale chez le sujet âgé, mégacôlon toxique.

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

Associations contre-indiquées (Voir rubrique 4.3)

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

Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales. Il a été rapporté que l'administration concomitante de macrolides avec un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) tel que la colchicine entraîne une augmentation du niveau sérique de la colchicine.

+**Pristinamycine**

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

Associations déconseillées (Voir rubrique 4.4)

+**Ciclosporine**

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

+**Vérapamil**

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

+**Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir**

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

+**Telaprevir**

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

+**Inhibiteurs puissants du CYP3A4**

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+**Antivitamines K**

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la colchicine et 8 jours après son arrêt.

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

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

Associations à prendre en compte

+ **Sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés**

L'utilisation concomitante d'opioïdes tels que contenus dans COLCHIMAX et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés accroît le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison d'un effet dépresseur cumulatif sur le système nerveux central. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Du fait de la présence de méthylsulfate de tiémonium, administrer avec prudence en fin de grossesse: risque d'effets atropiniques chez le nouveau-né (iléus méconiaux).

Allaitement

Ne pas administrer à la femme qui allaite en raison de la diminution de la sécrétion lactée et du passage dans le lait (risque d'effets atropiniques chez l'enfant aux doses thérapeutiques).

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets secondaires sont cités ci-dessous, listés par classe organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 et 1/10), peu fréquent (? 1/1000 et 1/100), rare (? 1/10000 et 1/1000) et très rare (1/10000) y compris les cas isolés. Les effets très fréquents et fréquents ont généralement été décrits dans les essais cliniques. Les effets indésirables rares et très rares sont généralement issus des notifications spontanées après commercialisation.

Liés à la colchicine :

Affections gastro-intestinales

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

Troubles hépatobiliaires

Fréquence indéterminée : hépatotoxicité.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

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

Très rares cas de rhabdomyolyse.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquents : leucopénie, neutropénie, thrombopénie.

De très rares cas de pancytopénies par toxicité médullaire ont été rapportés chez des patients à risque de surdosage en colchicine et/ou chez des patients ayant un traitement susceptible d'induire une toxicité médullaire (voir rubrique 4.4).

Affections de la peau et du tissu sous- cutané

Rares : urticaire et éruptions morbilliformes.

Troubles des organes de la reproduction et du sein

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

Liés au méthylsulfate de tiémonium :

- sécheresse buccale,
- épaississement des sécrétions bronchiques,
- diminution de la sécrétion lacrymale,
- troubles de l'accommodation,
- tachycardie, palpitations,
- constipation,
- rétention urinaire,
- excitabilité,
- irritabilité,
- confusion mentale chez les personnes âgées.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

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

Clinique

- Latence : 2 à 10 heures (retardé en cas d'association avec un inhibiteur de la motricité digestive).
- Troubles digestifs : douleurs abdominales diffuses, vomissements, diarrhées profuses parfois sanglantes entraînant une déshydratation
- Troubles cardio-circulatoires : hypotension voire choc cardiogénique.
- Défaillance multiviscérale, qui survient en général le 2ème ou 3ème jour.

- Troubles hématologiques : pancytopénie par aplasie médullaire (risques infectieux et/ou hémorragique).

- Polypnée fréquente.

- Alopécie le 10ème jour, neuropathie périphérique, et rare SIADH.

- Facteurs pronostics péjoratifs : survenue pendant les 48 premières heures d'une hyperleucocytose transitoire marquée et d'un TP 20%.

- Toxicité rénale aiguë avec oligurie et hématurie.

- Evolution imprévisible. Mort, en général le 2ème ou 3ème jour par déséquilibre hydro-électrolytique, choc septique ou arrêt respiratoire (paralysie ascendante) ou collapsus cardio-vasculaire.

Traitement

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

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

Pas d'antidote spécifique de la colchicine.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Le méthylsulfate de tiémonium (antispasmodique mixte) et la poudre d'opium sont destinés à limiter l'apparition de phénomènes diarrhéiques provoqués par la colchicine.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La colchicine n'est pas éliminée par hémodialyse.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose, amidon de maïs, polyvidone, stéarate de magnésium, hypromellose, glucose anhydre, propylèneglycol, dioxyde de titane (E 171), bleu patenté V (E 131).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

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

LABORATOIRES MAYOLY SPINDLER

3 PLACE RENAULT
92500 RUEIL-MALMAISON

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 302 449 0 6 : 20 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes (PVC-Aluminium).
- 34009 300 409 2 8 : 15 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes (PVC-Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I