



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

29 juin 2016

colchicine
colchicine, méthylsulfate de tiémonium, poudre d'opium

COLCHICINE OPOCALCIUM 1 mg, comprimé sécable

Boite de 20 comprimés (CIP : 34009 362 750 9 6)

COLCHIMAX, comprimé pelliculé sécable

Boite de 20 comprimés (CIP : 34009 302 449 0 6)

Laboratoire MAYOLY SPINDLER

Code ATC	M04AC01 (Colchicine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	- « 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.»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale: 03/02/1995 (procédure nationale) Rectificatifs de l'AMM notamment pour les rubriques « 4.2 Posologie et mode d'administration », « 4.3 Contre-indications », « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » et « 4.9 Surdosage » (voir annexe)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2015 M M04 M04A M04AC M04AC01	Muscles et squelette Antigoutteux Médicaments antigoutteux Médicament sans effet sur le métabolisme de l'acide urique colchicine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2010 (JO du 03/02/2011).

Dans les derniers avis de renouvellement datés du 15 décembre 2010, la Commission a considéré que les SMR respectifs de COLCHICINE OPOCALCIUM 1 mg et de COLCHIMAX étaient important dans les indications de leurs AMM.

A l'issue d'une enquête de pharmacovigilance suite à la notification de plusieurs cas récents de surdosages volontaires ou accidentels en colchicine, parfois fatals, les mises en garde sur l'utilisation de la colchicine ont été renforcées. Celles-ci sont détaillées dans le présent avis.

Parmi les mesures de minimisation du risque, les membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) ont souhaité une réduction du nombre de comprimés par conditionnement en fonction des indications, et le développement d'une forme à 0,5 mg.

En réponse à cette demande, une barre de sécabilité des comprimés de 1 mg a été ajoutée et l'inscription au remboursement d'un conditionnement en boîte de 15 comprimés a été demandée par le laboratoire ; cette demande fait l'objet d'un avis dédié¹.

¹ Avis de la commission de la Transparence du 22 juin 2016. COLCHIMAX et COLCHICINE OPOCALCIUM. Inscription d'un complément de gamme (boîte de 15 comprimés)

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 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. »

03.2 Posologie

Depuis le dernier renouvellement d'inscription, la rubrique « 4.2. Posologie » du RCP a été modifiée, avec une révision du schéma thérapeutique classique de l'accès aigu de goutte (3 mg le 1^{er} jour, 2 mg le 2^{ème} jour et le 3^{ème} jour, 1 mg le 4^{ème} jour et les jours suivants) en faveur de doses d'attaque plus faibles en cas de prise en charge précoce (1 à 2 mg), avec une possibilité d'abaissement de la posologie d'entretien à 0,5 mg chez les patients âgés ou présentant des facteurs de risque de toxicité de la colchicine.

« Accès aigu de goutte

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

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

	Prise en charge PRECOCE (jusqu'à 36h) des accès de crise aigus de goutte chez le patient SANS facteur de risque de toxicité	Posologie maximale à ne jamais dépasser chez le patient SANS facteur de risque de toxicité
1 ^{er} jour	1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)	3 mg (soit 1 mg 3 fois par jour)
2 ^{ème} jour	1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)	2 mg (soit 1 mg 2 fois par jour)
3 ^{ème} jour	1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)	2 mg (soit 1 mg 2 fois par jour)
4 ^{ème} jour et suivants	1 mg	1 mg

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

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

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

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

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

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

Prophylaxie des accès aigus de goutte / autre 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.

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 (fièvre méditerranéenne familiale)

Adulte

1 mg à 2 mg de colchicine par jour.

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

Enfant

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

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

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

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

Une revue systématique de la littérature a été réalisée par la *Cochrane Collaboration* avec pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la colchicine dans la prise en charge de l'accès aigu de goutte². Cette revue publiée en 2014, a identifié deux études cliniques randomisées ayant inclus 124 patients au total. Compte tenu des faiblesses méthodologiques de ces études, reconnues dans la publication, ces résultats ne sont pas présentés.

04.2 Tolérance

4.2.1 Données issues des PSURS

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/08/2010 au 31/03/2015).

Depuis le 1^{er} août 2010, 210 observations de pharmacovigilance ont été rapportées pour la spécialité COLCHICINE OPOCALCIUM et 357 pour la spécialité COLCHIMAX avec respectivement 31 et 79 cas liés à des interactions médicamenteuses (avec un macrolide ou la pristinamycine le plus souvent, ainsi qu'avec la ciclosporine, les anti-vitamines K et les statines). Six de ces situations d'interactions ont été fatales.

Au total, depuis mars 2011, 83 observations de non-respect du schéma posologique, dont 54 associées à un surdosage en colchicine, ont été enregistrées. Quatorze surdosages volontaires ont été rapportés spontanément au laboratoire dont 5 avec issue fatale.

En dehors des cas de surdosage, les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés au laboratoire depuis 2010 ont été :

- des troubles gastro-intestinaux (diarrhée, vomissements) ;
- des troubles hématologiques (thrombopénie, leuconéutropénie, plus rarement agranulocytose et aplasie médullaire) ;

² Van Echteld I, Wechalekar MD, Schlesinger N, and al. Colchicine for acute gout. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 8. Art. No.: CD006190..

- des troubles cutanés (éruption maculo-papuleuse, prurit).

4.2.2 Enquête officielle de pharmacovigilance

Une enquête officielle de pharmacovigilance, coordonnée par le CRPV de Saint-Etienne et le CAPTV de Lyon, a été mise en place à la suite de plusieurs cas récents de surdosages volontaires ou accidentels en colchicine rapportés lors des Comités Techniques de Pharmacovigilance, dont un décès après un surdosage volontaire.³

Différentes sources ont été interrogées afin d'identifier et d'analyser ces cas de surdosage :

- La Banque Nationale de Pharmacovigilance et le laboratoire ont rapporté, jusqu'au 24 janvier 2011, 13 cas graves de surdosage volontaire dont 3 fatals et 52 cas de surdosages accidentels dont 8 fatals. Les cas de surdosages accidentels sont survenus en majorité chez des patients âgés (moyenne 68 ans), pour la plupart insuffisants rénaux. Les causes identifiées des surdosages accidentels étaient notamment des erreurs d'interprétation de l'ordonnance, des surdosages par automédication en raison de douleurs importantes à l'apparition d'une crise, une erreur d'information au moment de la délivrance, une erreur d'administration à l'hôpital et des intoxications domestiques chez des enfants.
- Vingt-six cas de surdosage volontaire ont été rapportés dans la littérature, dont 18 fatals ; ce chiffre était de 21 pour les cas de surdosages accidentels dont 7 ont été fatals. Quatorze enfants de moins de 15 ans étaient concernés par ces surdosages, responsables de 3 décès.
- Les CAPTV ont recensé, sur la période de janvier 2000 à juin 2011, 1 329 cas d'exposition à la colchicine (439 expositions volontaires, 575 erreurs thérapeutiques, 176 accidents domestiques et 139 autres circonstances), dont 750 cas symptomatiques. Parmi ceux-ci, ont été relevés 64 cas graves dont 39 décès. Les cas symptomatiques, les cas graves et les décès augmentaient plus que les expositions au cours du temps et étaient plus fréquents lors des intoxications volontaires.

Au cours de cette enquête, la Banque Nationale de Pharmacovigilance a également été interrogée afin de faire un point sur les cas de diarrhées faisant suite ou non à un surdosage, ainsi que sur les cas d'interactions médicamenteuses⁴.

Entre janvier 2012 et mai 2013, 88 cas de diarrhées sur 213 cas d'exposition à la colchicine ont été rapportés, dont 62 étaient des cas graves (70 %), d'issue fatale pour 5 cas.

En termes d'interactions médicamenteuses, sur cette période, 25 cas ont été rapportés, dont six étaient associés à une diarrhée et trois sont décédés.

Sur cette même période, 14 cas de décès en lien avec la colchicine ont été retenus, un âge élevé ainsi qu'une insuffisance rénale chronique étaient les facteurs de risque les plus fréquemment retrouvés.

Au total, à l'issue de cette enquête et à la demande de la Commission Nationale de Pharmacovigilance, les mesures de minimisation des risques suivantes ont été prises :

- dans le cadre de la demande de réduction du nombre de comprimés par conditionnement (passage d'une boîte de 20 à une boîte de 15 comprimés), et de l'opportunité de développer une forme à 0,5 mg, le laboratoire a déposé une demande d'inscription d'un complément de gamme, à savoir un nouveau conditionnement en boîte de 15 comprimés⁵, et a développé des comprimés sécables de 1 mg et non des comprimés de 0,5 mg;
- une information auprès des pharmaciens et des prescripteurs, en particulier sur la mise à jour de la rubrique « 4.2 Posologie et mode d'administration » a été diffusée par l'ANSM, en

³ AFSSAPS. Compte-rendu de la réunion du 27 mars 2012 de la Commission Nationale de Pharmacovigilance. 22 mai 2012. [Accédé le 8 juin 2016].

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4e4d2a70e5dddfb150fe87360d6b13dd.pdf

⁴ ANSM. Réunion du Comité Technique de pharmacovigilance. 14 octobre 2013. [Accédé le 8 juin 2016].

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4857e97d2207cadccce2e682cfaa70cc.pdf

⁵ Cette demande fait l'objet d'un avis dédié. Avis de la commission de la Transparence du 22 juin 2016. COLCHIMAX et COLCHICINE OPOCALCIUM. Inscription d'un complément de gamme (boîte de 15 comprimés)

complément de la mise en garde déjà éditée en 2011^{6,7} ; celle-ci reprend les règles de prescription de la colchicine en raison de sa marge thérapeutique étroite.

4.2.3 Données issues du RCP et modifications

Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant notamment les rubriques suivantes (voir Annexe) :

- « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de mises en garde sur l'association avec les médicaments cités dans la rubrique 4.5 du RCP (voir infra) ;
- « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » : ajout d'interactions médicamenteuses avec le vérapamil, les inhibiteurs de protéase boostés par ritonavir, le telaprevir, les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ;
- « 4.9 Surdosage » : suppression des mentions détaillant les doses toxiques et mortelles et précision sur les signes cliniques de surdosage.

► Ces données confirment le profil de tolérance connu pour ces spécialités dans le cadre de son AMM ainsi que les risques graves voire fatals de surdosage liés à la marge thérapeutique étroite de la colchicine.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2015), les spécialités à base de colchicine ont fait l'objet de prescriptions, avec :

- 577 039 prescriptions pour COLCHIMAX, majoritairement prescrit dans la goutte (75 % de prescriptions), avec plus de la moitié des prescriptions effectuées chez des patients de 65 ans et plus et plus d'un quart chez des patients âgés de 75 ans et plus. Environ 20 % des patients prenaient 2 comprimés par jour.
- 37 921 prescriptions de COLCHICINE OPOCALCIUM 1 mg dont 50 % dans l'indication de la goutte et 28 % dans l'hyperuricémie (sans signe d'arthrite inflammatoire et de maladie tophacée).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la goutte et les autres accès aigus microcristallins, sur la maladie périodique et la maladie de Behçet, ainsi que leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{4,5,8,9}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 15 décembre 2010, la place de COLCHICINE OPOCALCIUM et de COLCHIMAX dans la stratégie thérapeutique de ces indications n'a pas été modifiée.

A la suite de l'enquête de pharmacovigilance liée à des cas de surdosage, l'ANSM a publié en décembre 2013, un rappel des règles de bon usage de la colchicine^{5,6}, compte tenu de sa marge thérapeutique étroite qui implique que « toute variation de sa concentration dans l'organisme peut

⁶ Site ANSM. Mise en garde pour les spécialités à base de colchicine - Point d'information. [Accédé le 8 juin 2016]. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-en-garde-pour-les-specialites-a-base-de-colchicine-Point-d-information>

⁷ Site ANSM. Surdosage avec les spécialités contenant de la colchicine : Importance du respect des règles de bon usage - Point d'information. [Accédé le 8 juin 2016]. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Surdosage-avec-les-specialites-contenant-de-la-colchicine-Importance-du-respect-des-regles-de-bon-usage-Point-d-information>

⁸ F. Lioté, T. Bardin. Traitement de la goutte. Revue du Rhumatisme 2007;74:160–167.

⁹ Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD and al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 2: Therapy and Antiinflammatory Prophylaxis of Acute Gouty Arthritis. Arthritis Care Res 2012;64:1447-61.

ainsi entraîner des effets indésirables potentiellement graves ou d'évolution fatale ». Ce rappel concerne les points suivants :

Posologie de la colchicine

Dans toutes les indications, la plus faible posologie doit être privilégiée et la posologie maximale par unité de prise est de 1 mg.

Pour rappel, le traitement de l'accès aigu de goutte doit être ponctuel, et sa durée doit être mentionnée sur la prescription (entre 4 et 10 jours maximum). La Commission invite les prescripteurs à se référer au RCP qui précise le schéma thérapeutique. La colchicine est plus efficace quand elle est donnée précocement (de préférence dans les 12 premières heures et jusqu'à 36 heures après l'accès aigu) et des doses faibles sont à privilégier. La posologie de 3 mg correspond à la posologie à ne jamais dépasser et doit être réservée à la prise en charge tardive d'un accès aigu, en l'absence de facteur de risque de toxicité (insuffisance rénale et/ou hépatique, traitements concomitants) et uniquement au cours du 1^{er} jour de traitement.

Respect des contre-indications

Les contre-indications de la colchicine doivent être respectées lors de sa prescription et de sa délivrance, en particulier :

- chez le sujet insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min),
- chez le sujet insuffisant hépatique sévère,
- en cas d'association avec les macrolides (sauf spiramycine) et la pristnamycine

Conduite à tenir face au risque de surdosage

La survenue de diarrhées, ainsi que d'autres troubles gastro-intestinaux (nausées et vomissements) peut être un des premiers signes de surdosage, et doit faire l'objet d'une surveillance attentive.

La réduction de la posologie ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés en cas de survenue de ces premiers signes.

Les patients doivent être systématiquement informés lors de la prescription et de la délivrance de colchicine sur :

- ces premiers signes de surdosage et la nécessité de consulter en cas d'apparition de ces signes,
- l'importance de la bonne compréhension du schéma posologique,
- la nécessité d'un avis médical avant toute utilisation de colchicine (jamais d'automédication),
- la nécessité de signaler aux professionnels de santé la prise de ce traitement avant toute nouvelle prescription ou délivrance d'un autre médicament.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 15 décembre 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Accès aigu de goutte et prophylaxie des accès aigus de goutte

- ▮ Les accès aigus de goutte altèrent la qualité de vie, leur répétition est susceptible d'évoluer vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie, liées aux atteintes articulaires et/ou rénales (lithiases, néphropathie).
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques, que sont les AINS et les corticoïdes.

5.1.2 Autres accès aigus microcristallins : chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite

- ▮ La chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite peuvent être à l'origine d'accès aigus ou d'atteints articulaires chroniques pouvant être invalidantes.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention.
- ▮ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

5.1.3 Maladie périodique

- ▮ La maladie périodique ou fièvre méditerranéenne familiale, est susceptible d'évoluer à long terme vers une amylose inflammatoire de type AA. En cas d'atteinte rénale, elle évolue vers une insuffisance rénale mettant en jeu le pronostic vital des patients.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

5.1.4 Maladie de Behçet

- ▮ La maladie de Behçet altère la qualité de vie par son évolution par poussée et par ses complications liées à l'inflammation oculaire et à l'atteinte neurologique. Le pronostic des atteintes oculaires est sévère, les lésions conduisent à des complications majeures : cataractes, hypertension et cécité. La mortalité est essentiellement liée aux complications vasculaires.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ D'autres traitements symptomatiques tels que la corticothérapie ou les AINS peuvent être utilisés.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par COLCHICINE OPOCALCIUM et COLCHIMAX reste important dans l'ensemble des indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. Toutefois en raison des risques de surdosage et du mésusage, et conformément à la demande de l'ANSM, la Commission préconise que les conditionnements de COLCHICINE OPOCALCIUM et COLCHIMAX en boîtes de 20 comprimés soient remplacés par les boîtes de 15 comprimés.

► Autres demandes

La Commission alerte le prescripteur sur le risque important de surdosage associé à l'utilisation de la colchicine, compte tenu de sa marge thérapeutique étroite, pouvant entraîner des effets indésirables potentiellement graves ou d'évolution fatale. La Commission insiste sur le respect des règles de prescription de la colchicine et notamment :

- ses contre-indications (insuffisance rénale et/ou hépatique sévère, traitement concomitant par pristinamycine ou macrolides, sauf spiramycine),
- sa prescription au plus faible dosage efficace possible,
- la surveillance attentive par le prescripteur des signes gastro-intestinaux annonciateurs de surdosage et l'information des patients sur la conduite à tenir,
- la prise en compte des contre-indications ou mises en garde associées aux autres principes actifs de COLCHIMAX (méthylsulfate de tiémonium et poudre d'opium).

ANNEXE

Tableau comparatif des RCP des spécialités COLCHICINE OPOCALCIUM et COLCHIMAX

Rubriques du RCP	RCP datant du 20/05/2010 utilisé lors de la dernière évaluation de la Commission du 15/12/2010	RCP actuel suite aux modifications du RCP															
4.2. Posologie et mode d'administration	Accès aigu de goutte : Le 1^{er} jour : 3 comprimés (1 le matin, 1 le midi et 1 le soir) Le 2^{ème} et 3^{ème} jour : 2 comprimés (1 le matin et 1 le soir) Le 4^{ème} jour, et les jours suivants : 1 comprimé le soir	Accès aigu de goutte La posologie doit être adaptée en fonction de l'efficacité obtenue et de la tolérance. La colchicine est plus efficace quand elle est donnée précocement (de préférence dans les 12 premières heures et jusqu'à 36 heures après l'accès aigu) et des doses faibles doivent être privilégiées. <table border="1"> <tr> <td></td><td>Prise en charge PRECOCE (jusqu'à 36h) des accès de crise aigus de goutte chez le patient SANS facteur de risque de toxicité</td><td>Posologie maximale à ne jamais dépasser chez le patient SANS facteur de risque de toxicité</td></tr> <tr> <td>1^{er} jour</td><td>1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)</td><td>3 mg (soit 1 mg 3 fois par jour)</td></tr> <tr> <td>2^{ème} jour</td><td>1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)</td><td>2 mg (soit 1 mg 2 fois par jour)</td></tr> <tr> <td>3^{ème} jour</td><td>1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)</td><td>2 mg (soit 1 mg 2 fois par jour)</td></tr> <tr> <td>4^{ème} jour et suivants</td><td>1 mg</td><td>1 mg</td></tr> </table> La dose maximale de colchicine par prise est de 1 mg. Les prises de COLCHIMAX/ COLCHICINE OPOCALCIUM par comprimé ou demi-comprimé doivent être réparties dans la journée. La posologie de 3 mg, représentent la posologie A NE JAMAIS DEPASSER et doit être réservée à la prise en charge tardive d'accès aigus pour le 1er jour de traitement uniquement. Dans tous les cas, réduire la posologie en cas de diarrhée et adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale et de facteur de risque de toxicité.		Prise en charge PRECOCE (jusqu'à 36h) des accès de crise aigus de goutte chez le patient SANS facteur de risque de toxicité	Posologie maximale à ne jamais dépasser chez le patient SANS facteur de risque de toxicité	1 ^{er} jour	1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)	3 mg (soit 1 mg 3 fois par jour)	2 ^{ème} jour	1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)	2 mg (soit 1 mg 2 fois par jour)	3 ^{ème} jour	1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)	2 mg (soit 1 mg 2 fois par jour)	4 ^{ème} jour et suivants	1 mg	1 mg
	Prise en charge PRECOCE (jusqu'à 36h) des accès de crise aigus de goutte chez le patient SANS facteur de risque de toxicité	Posologie maximale à ne jamais dépasser chez le patient SANS facteur de risque de toxicité															
1 ^{er} jour	1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)	3 mg (soit 1 mg 3 fois par jour)															
2 ^{ème} jour	1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)	2 mg (soit 1 mg 2 fois par jour)															
3 ^{ème} jour	1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)	2 mg (soit 1 mg 2 fois par jour)															
4 ^{ème} jour et suivants	1 mg	1 mg															

	<u>Prophylaxie des accès aigus de goutte :</u> 1 comprimé le soir <u>Autres accès aigus microcristallins, maladie périodique, maladie de Behçet :</u> 1 comprimé le soir	<u>Patients âgés (en particulier > 75 ans) et patients présentant un facteur de risque de toxicité (voir rubrique 4.4).</u> Il est fortement déconseillé de dépasser la dose de 2 mg de colchicine (en plusieurs prises) le premier jour. Il est recommandé de surveiller la survenue éventuelle de signes d'intolérance (les diarrhées notamment) et de diminuer la posologie si nécessaire. Réduire la posologie à 0,5 mg de colchicine (1/2 comprimé) en cas de diarrhée. <u>Prophylaxie des accès aigus de goutte / autre accès aigus microcristallins / maladie de Behçet</u> 1 mg de colchicine par jour. Réduire la posologie à 0,5 mg de colchicine (1/2 comprimé) en cas de diarrhée. <u>Patients âgés (en particulier > 75 ans) et patients présentant un facteur de risque de toxicité (voir rubrique 4.4).</u> 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. <u>Maladie périodique</u> <u>Adulte</u> 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. <u>Pour COLCHIMAX UNIQUEMENT : Enfant</u> 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.
4.3 Contre-indications	• Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). • Insuffisance hépatique sévère. • Association avec un macrolide. • Association avec la pristinaamycine. [...]	• insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), • insuffisance hépatique sévère, • association avec un macrolide (sauf spyramicine), • association avec la pristinaamycine. [...]
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi		<u>Mises en gardes spéciales</u> 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).

	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 créatine, • de surveiller l'apparition de diarrhées, de nausées et de vomissements, premiers signes de surdosage. En cas de traitement au long court, surveiller la NFS. Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.	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, • de surveiller l'apparition de diarrhées, de nausées et de vomissements, premiers signes de surdosage. En cas de traitement au long cours, surveiller la NFS. Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	<u>Associations contre-indiquées</u> + Macrolides (telithromycine, azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine, troléandomycine, spiramycine). Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales	<u>Associations contre-indiquées</u> (Voir rubrique 4.3) + Macrolides (telithromycine, azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine). Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.
	+ Pristinamycine Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.	+ Pristinamycine Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.

	Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Anticoagulants oraux Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la colchicine et 8 jours après son arrêt. + Ciclosporine Augmentation des effets indésirables neuromusculaires de la colchicine. Surveillance clinique et biologique (dosage des CPK). Ne pas dépasser quelques jours de traitement par la colchicine	Associations <u>déconseillées (voir rubrique 4.4)</u> + 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
	+ Inhibiteurs de l'HMGCoA réductase (atorvastatine, fluvastatine, 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 faisant l'objet de précautions d'emploi + Antivitamines K Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la colchicine et 8 jours après son arrêt. + Inhibiteurs de l'HMGCoA réductase (atorvastatine, fluvastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine) Risque de majoration des effets indésirables musculaires de ces substances, et notamment de rhabdomyolyse. Surveillance clinique et biologique, notamment au début de l'association.
4.9 Surdosage	Dose toxique aux environs de 10 milligrammes. Dose constamment mortelle au-delà de 40 milligrammes. Intoxication rare mais gravissime (30 % de mortalité) surtout volontaire.	Intoxication rare mais gravissime dans des contextes volontaires et involontaires (marge thérapeutique étroite et interactions médicamenteuses).

	<u>Clinique</u> • Latence: 1 à 8 heures, en moyenne 3 heures. • Troubles digestifs: douleurs abdominales diffuses, vomissements, diarrhées profuses parfois sanglantes entraînant une déshydratation (acidose métabolique) et des troubles circulatoires (hypotension). • Troubles hématologiques: hyperleucocytose, puis leucopénie et hypoplaquettose par atteinte médullaire, coagulopathie de consommation. • Polypnée fréquente. • Alopécie le 10^{ème} jour. • Toxicité rénale aiguë avec oligurie et hématurie. • Évolution imprévisible. Mort, en général le 2^{ème} ou 3^{ème} jour par déséquilibre hydro-électrolytique, choc septique ou arrêt respiratoire (paralysie ascendante) ou collapsus cardio-vasculaire. <u>Traitement</u> Pas d'antidote spécifique de la colchicine. Inefficacité de l'hémodialyse (volume apparent de distribution élevé). Surveillance clinique et biologique constante en milieu hospitalier. Élimination du toxique par lavage d'estomac, puis par aspiration duodénale. Traitement uniquement symptomatique: rééquilibration hydro-électrolytique, antibiothérapie générale et digestive massive, assistance respiratoire	<u>Clinique</u> Latence: 2 à 10 heures (retardé en cas d'association avec un inhibiteur de la motricité intestinale) Troubles digestifs: douleurs abdominales diffuses, vomissements, diarrhées profuses parfois sanglantes entraînant une déshydratation Troubles circulatoires hypotension voire choc cardiogénique Défaillance multiviscérale, qui survient en général le 2^{ème} ou 3^{ème} jour. Troubles hématologiques : pancytopenie par aplasie médullaire (risques infectieux et/ou hémorragique). Polypnée fréquente. Alopécie le 10^{ème} 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. Évolution imprévisible. Mort, en général le 2^{ème} ou 3^{ème} jour par déséquilibre hydro-électrolytique, choc septique ou arrêt respiratoire (paralysie ascendante) ou collapsus cardio-vasculaire. <u>Traitement</u> 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).
--	---	---