

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg, comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 0,5 mg de colchicine.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé contient 88,87 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés ronds, biconvexes, blancs à légèrement jaunes, gravés «L1» sur une face et lisses sur l'autre (diamètre d'environ 6,0 mm et épaisseur d'environ 3,1 mm).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La colchicine AGEPHA Pharma est indiquée pour la prévention secondaire des événements athérothrombotiques chez les patients adultes atteints d'une maladie coronarienne stable depuis au moins 6 mois.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La dose recommandée est de 0,5 mg de colchicine une fois par jour. La dose journalière maximale est de 0,5 mg.

La dose maximale recommandée ne doit pas être dépassée. Les manifestations cliniques initiales d'un tel surdosage comprennent des troubles gastro-intestinaux tels que diarrhées, nausées et vomissements (voir rubrique 4.4).

En cas d'oubli d'une dose de colchicine, la dose oubliée doit être prise dès que possible, et le patient doit ensuite revenir à la posologie normale. Si une dose n'est pas prise, le patient ne doit pas doubler la dose suivante.

Durée du traitement:

La colchicine peut être utilisée en toute sécurité pendant une période de 28 mois.

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les études cliniques incluaient des patients âgés (≥ 65 ans); toutefois, les patients très âgés (≥ 75 ans) étaient sous-représentés. Les données disponibles n'indiquent pas de différence cliniquement pertinente liée à l'âge en matière de sécurité ou d'efficacité. Étant donné que l'insuffisance rénale, les comorbidités et les médicaments concomitants sont plus fréquents chez les patients âgés, la colchicine doit être utilisée avec prudence dans cette population.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une fonction rénale légèrement diminuée (DFGe de 60 à 89 ml/min) ou normale (DFGe ≥ 90 ml/min).

Les patients dont la fonction rénale est légèrement à modérément diminuée et dont le DFGe est supérieur ou égal à 50 ml/min doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout effet indésirable de la colchicine. Toutefois, la colchicine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFGe < 50 ml/min) (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

Les patients atteints d'insuffisance hépatique doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout effet indésirable de la colchicine. La colchicine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Population pédiatrique

L'utilisation de la colchicine n'est pas pertinente dans la population pédiatrique pour l'indication de prévention secondaire des événements athérombotiques chez les patients adultes atteints d'une maladie coronarienne stable depuis au moins 6 mois.

Mode d'administration

Voie orale.

Le comprimé doit être avalé avec un verre d'eau.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des inhibiteurs de la P-glycoprotéine.
- Patients atteints de dyscrasies sanguines préexistantes.
- Patients présentant une insuffisance rénale (DFGe < 50 ml/min).
- Patients présentant une insuffisance hépatique sévère

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Attention:

La colchicine présente une marge thérapeutique étroite, avec un risque important de surdosage sévère. La dose maximale recommandée ne doit pas être dépassée. Les manifestations cliniques initiales d'un tel surdosage comprennent des troubles gastro-intestinaux tels que diarrhées, nausées et vomissements. En fonction de la dose prise, une défaillance multiviscérale peut apparaître et affecter plusieurs systèmes, notamment les systèmes respiratoire, cardiovasculaire, hématologique et nerveux. Les patients doivent être informés de ces signes évocateurs d'un éventuel surdosage, qui peuvent également survenir lorsque les interactions ne sont pas prises en compte. Dans ce cas, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement doit être envisagé. Veuillez vous reporter aux rubriques 4.4, 4.5, 4.8 et 4.9 du présent RCP. Le médicament doit être conservé hors de la portée d'autrui avant et après son utilisation.

Maladies cardiovasculaires

L'utilisation de colchicine chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la New York Heart Association (NYHA) et présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) inférieure à 35 % n'est pas étayée par des données cliniques d'efficacité et de sécurité. Par conséquent, un traitement par colchicine doit être envisagé avec prudence dans cette population. Les professionnels de santé doivent procéder à une évaluation attentive des bénéfices et des risques potentiels pour chaque patient. Pour des informations sur les autres populations exclues de l'étude LoDoCo2, reportez-vous à la rubrique 5.1.

Dyscrasies sanguines

La colchicine peut provoquer une myélosuppression, une leucopénie, une granulocytopénie, une thrombocytopénie, une pancytopénie et une anémie aplasique, susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital ou d'être fatales (*voir rubriques 4.3 et 4.8*).

Les symptômes gastro-intestinaux sont souvent le premier signe d'une toxicité liée à la colchicine; l'apparition de nouveaux symptômes doit donc conduire à une évaluation de cette toxicité. L'utilisation concomitante de médicaments qui réduisent le métabolisme de la colchicine ou la présence d'une insuffisance hépatique ou rénale augmente le risque de dyscrasies sanguines.

La colchicine est contre-indiquée chez les patients présentant des dyscrasies sanguines préexistantes, une insuffisance rénale (DFGe < 50 ml/min) un dysfonctionnement hépatique sévère, ainsi qu'en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des inhibiteurs de la P-glycoprotéine (*voir rubrique 4.3*). L'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 et de colchicine doit être évitée chez les patients présentant des facteurs de risque d'exposition systémique accrue à la colchicine (*voir rubrique 4.5*). Les patients présentant un quelconque degré d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique doivent être surveillés afin de détecter tout signe de toxicité de la colchicine.

Toxicité neuromusculaire

La colchicine peut provoquer une toxicité neuromusculaire et une rhabdomyolyse. L'utilisation concomitante de médicaments qui réduisent le métabolisme de la colchicine ou la présence d'une insuffisance hépatique ou rénale augmente le risque toxicité neuromusculaire.

Si un patient présente des signes de toxicité neuromusculaire, la colchicine doit être arrêtée, d'autres causes doivent être recherchées et un traitement approprié doit être instauré. L'utilisation concomitante de la colchicine avec des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (tels que l'atorvastatine, la rosuvastatine et la simvastatine) et d'autres médicaments hypolipémiants, le gemfibrozil, les fibrates et la digoxine, peut favoriser l'apparition d'une myopathie (*voir rubrique 4.5*).

Les patients présentant un quelconque degré d'insuffisance rénale doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout effet indésirable de la colchicine. La colchicine est connue pour être excrétée par voie rénale et la présence d'une insuffisance rénale modérée à sévère a été associée à une toxicité de la colchicine. La clairance urinaire de la colchicine et de ses métabolites peut être réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Les patients présentant un quelconque degré d'insuffisance hépatique doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout effet indésirable lié à la colchicine. La colchicine est principalement métabolisée par le foie, et une insuffisance hépatique sévère a été associée à une toxicité de la colchicine. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique chronique, la clairance hépatique peut être considérablement diminuée et la demi-vie plasmatique prolongée.

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Compte tenu du mécanisme d'action de la colchicine (*voir rubrique 5.3*), les femmes en âge de procréer doivent:

utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant la prise de colchicine et jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement. Les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant pendant le traitement par colchicine ni durant les 3 mois suivant la dernière dose de traitement.

Chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux, la colchicine doit être prescrite avec prudence et une surveillance des effets indésirables doit être assurée.

Au vu des données non cliniques de toxicité sur la reproduction et du mécanisme d'action de la colchicine, des mesures contraceptives appropriées sont recommandées pendant le traitement (*voir rubrique 4.6*).

Excipient (lactose)

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de carence absolue en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Interactions médicamenteuses graves

L'administration concomitante de colchicine et d'inhibiteurs puissants de la P-gp et/ou d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 augmente l'exposition à la colchicine, ce qui peut entraîner une toxicité induite par la colchicine, y compris des décès. Une telle utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5, tableau 1).

La colchicine n'a pas été étudiée dans le cadre d'interactions médicamenteuses; cependant, les données et informations disponibles dans le domaine public concernant son potentiel d'interactions médicamenteuses sont présentées ci-après.

La colchicine est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp), qui est un transporteur d'efflux. Parmi les enzymes du cytochrome P450 testées, le CYP3A4 était principalement impliqué dans le métabolisme de la colchicine. L'administration concomitante de colchicine et de médicaments inhibant la P-gp, dont la majorité inhibent également le CYP3A4, est susceptible d'augmenter les concentrations de colchicine.

Les médecins doivent s'assurer que les patients sont aptes à recevoir un traitement par colchicine et demeurer attentifs aux signes et symptômes de toxicité liés à une augmentation de l'exposition à la colchicine due à une interaction médicamenteuse. Les signes et symptômes d'une toxicité à la colchicine doivent être évalués rapidement et, en cas de suspicion de toxicité, une interruption ou un arrêt du traitement par colchicine doit être envisagé.

Les médicaments présentés dans le tableau 1 ci-dessous ont été identifiés sur la base de cas rapportés ou d'études d'interactions médicamenteuses, ou en raison d'interactions potentielles compte tenu de l'ampleur et de la gravité attendues de celles-ci (c'est-à-dire les interactions identifiées comme contre-indiquées).

Tableau 1 Interactions médicamenteuses avérées ou potentielles

Classe de médicaments ou aliment concomitant	Résultats constatés et attendus	Observation clinique
Inhibiteurs puissants du CYP3A4: Atazanavir, clarithromycine, darunavir/ritonavir, indinavir, itraconazole, kétoconazole, lopinavir/ritonavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, téliithromycine, tipranavir/ritonavir	Des augmentations significatives des taux de colchicine plasmatique ont été observées. Des cas de toxicité fatale à la colchicine ont été rapportés avec la clarithromycine, un puissant inhibiteur du CYP3A4. De même, des augmentations significatives des taux plasmatiques de colchicine sont attendues avec d'autres puissants inhibiteurs du CYP3A4.	L'utilisation concomitante de colchicine et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée (<i>voir rubrique 4.3</i>).
Inhibiteurs modérés du CYP3A4: Amprénavir, aprépitant, diltiazem, érythromycine, fluconazole, fosamprénavir (promédicament de l'amprénavir), jus de pamplemousse, vérapamil	Des augmentations significatives de la concentration plasmatique de colchicine ont été observées. Une toxicité neuromusculaire a été rapportée lors d'interactions avec le diltiazem et le vérapamil.	Évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque et surveiller étroitement les patients afin de détecter tout signe ou symptôme de toxicité. L'administration concomitante de colchicine et d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 doit être évitée chez les patients âgés et chez les patients présentant une

		insuffisance rénale ou hépatique modérée.
Inhibiteurs puissants de la P-gp: Ciclosporine, ranolazine	Des augmentations significatives des taux plasmatiques de colchicine ont été observées. Des cas de toxicité fatale à la colchicine ont été rapportés avec la ciclosporine, un inhibiteur de la P-gp. De même, des augmentations significatives des taux plasmatiques de colchicine sont attendues avec d'autres inhibiteurs de la P-gp.	L'utilisation concomitante de colchicine et d'inhibiteurs puissants de la P-gp est contre-indiquée (<i>voir rubrique 4.3</i>).
Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase: Atorvastatine, rosuvastatine, simvastatine	Interaction pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique: l'ajout de l'un des médicaments à un traitement chronique stable par l'autre médicament a entraîné des myopathies et des rhabdomyolyses (y compris fatales).	Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout signe ou symptôme de douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire, particulièrement lors de l'instauration du traitement; le suivi de la CPK (créatine phosphokinase) n'empêche pas nécessairement l'apparition d'une myopathie sévère.
Autres médicaments hypolipémiants: Fibrates, gemfibrozil		
Glycosides digitaliques: Digoxine	Substrat de la P-gp; des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés.	

Prise du médicament avec des aliments et des boissons

La colchicine peut être prise avec ou sans nourriture.

Il est conseillé aux patients d'éviter la consommation de pamplemousse ou de jus de pamplemousse pendant le traitement par colchicine, car cela entraîne une augmentation de l'exposition à la colchicine.

Contraceptifs oraux

La colchicine peut interagir avec les contraceptifs oraux tels que la noréthindrone/l'éthinylestradiol et entraîner des effets indésirables tels que diarrhée, nausées, douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, sueurs froides, etc. Chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux, la colchicine doit être prescrite avec prudence et une surveillance des effets indésirables doit être assurée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Compte tenu du mécanisme d'action de la colchicine, qui interfère avec la polymérisation des microtubules et la division cellulaire, la colchicine est susceptible d'avoir des effets indésirables sur la gamétogenèse (*voir rubrique 5.3*).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par colchicine et au moins un mois après l'arrêt du traitement.

Les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant pendant le traitement par colchicine et au moins trois mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Les études chez l'animal ont montré que la colchicine est embryotoxique et tératogène, en cohérence avec son activité pharmacologique, notamment en raison de ses effets sur la ségrégation des chromosomes et la division cellulaire (*voir rubrique 5.3*).

Les données disponibles chez l'être humain issues de la littérature, provenant principalement de l'utilisation à long terme de la colchicine dans la fièvre méditerranéenne familiale et d'autres maladies inflammatoires, n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de malformations congénitales

majeures, de fausse couche ou d'issues défavorables de la grossesse lorsque la colchicine est utilisée à des doses thérapeutiques. Toutefois, les données disponibles chez les femmes enceintes atteintes d'une maladie cardiovasculaire ischémique sont limitées.

À titre de précaution, la colchicine ne doit pas être utilisée au cours de la grossesse, sauf si l'état clinique de la patiente justifie un traitement.

Allaitement

La colchicine est excrétée dans le lait maternel. Le nourrisson allaité peut recevoir jusqu'à environ 10 % de la dose maternelle ajustée au poids.

Les données publiées disponibles n'ont pas rapporté d'effets indésirables chez les nourrissons allaités exposés à la colchicine. Toutefois, en raison de l'activité pharmacologique de la colchicine, un risque pour le nourrisson allaité ne peut pas être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par colchicine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les études chez l'animal ont montré que la colchicine peut altérer la fertilité chez les mâles et les femelles, notamment par des effets sur la spermatogenèse et l'ovogenèse (voir rubrique 5.3).

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

La colchicine n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les troubles gastro-intestinaux sont les effets indésirables les plus fréquents associés à la colchicine. Ils constituent souvent les premiers signes de toxicité et peuvent indiquer la nécessité d'interrompre le traitement. Ces effets indésirables comprennent des diarrhées, des nausées, des vomissements, ainsi que des douleurs ou des crampes abdominales.

L'utilisation historique de la colchicine a été associée à une toxicité neuromusculaire pouvant se manifester par des douleurs musculaires ou une faiblesse musculaire (*voir rubrique 4.4*). Les manifestations toxiques graves associées à la colchicine sont notamment la myélosuppression, la coagulation intravasculaire disséminée ainsi qu'une altération des systèmes rénal, hépatique, circulatoire et nerveux central.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants, classés par classe de système d'organes et par fréquence, ont été rapportés lors de l'utilisation de la colchicine dans le cadre d'un traitement à long terme dans d'autres indications.

Les fréquences sont indéterminées, sauf lorsqu'elles sont mentionnées dans l'une des classifications suivantes:

Très fréquent: ($\geq 1/10$)

Fréquent: ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent: ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

Rare: ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)

Très rare: ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (qui ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau 2: Liste des effets indésirables

Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Effets indésirables peu fréquents	Pneumonie
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Neutropénie
	Fréquence indéterminée	Leucopénie
	Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie
	Fréquence indéterminée	Pancytopenie/dépression médullaire
Affections vasculaires	Peu fréquent	Hémorragie intracrânienne
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée
	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Vomissements
	Fréquent	Douleur abdominale/gêne abdominale
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Augmentation des transaminases
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Rare	Myalgie
	Fréquence indéterminée	Myopathie
	Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyse

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfices/risques du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage aigu supérieur à 0,5 mg/kg (35 mg pour un adulte moyen de 70 kg) est généralement fatal. Des décès ont été rapportés avec des doses aussi faibles que 7 mg.

Symptômes de surdosage

L'intoxication à la colchicine évolue en trois phases successives, qui se chevauchent généralement. La première phase de la toxicité aiguë de la colchicine survient généralement dans les 24 heures suivant l'ingestion et comprend des symptômes gastro-intestinaux tels que douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhée, ainsi qu'une perte liquidienne importante entraînant une déplétion volémique. Une hyperleucocytose dans le sang périphérique peut également être observée. La deuxième phase survient entre 24 et 72 heures après l'ingestion et est caractérisée par une défaillance multiviscérale. Le décès résulte généralement d'une dépression respiratoire et d'un collapsus cardiovasculaire. La phase de récupération peut s'accompagner d'une hyperleucocytose de rebond environ une semaine après l'ingestion initiale.

Traitement

Aucun antidote spécifique n'est connu. L'élimination des toxines par lavage gastrique suivi de l'administration de charbon activé doit être envisagée dans les 1 à 2 heures suivant l'ingestion. La colchicine n'est pas éliminée efficacement par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Préparations antigoutteuses, préparations sans effet sur le métabolisme de l'acide urique, Code ATC: M04AC01

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action impliqué dans la prévention des événements cardiovasculaires (CV) majeurs par la colchicine reste inconnu. La colchicine est considérée comme agissant sur la réponse inflammatoire, possiblement en inhibant la migration des granulocytes vers la zone inflammée et par interaction avec les microtubules, ce qui pourrait conjointement contribuer à la prévention des événements cardiovasculaires.

La colchicine est un médicament anti-inflammatoire qui inhibe la polymérisation des microtubules et module les voies inflammatoires impliquées dans l'athérosclérose, notamment l'activation des neutrophiles et l'inflammasome NLRP3. Par ces mécanismes, la colchicine réduit l'inflammation vasculaire, laquelle contribue au risque cardiovasculaire résiduel malgré un traitement standard optimal.

Effets pharmacodynamiques

La pharmacodynamie de la colchicine dans la prévention des événements cardiovasculaires ischémiques n'est pas parfaitement comprise; toutefois, il a été montré que la colchicine exerce des effets cardioprotecteurs, anti-inflammatoires et anti-athérosclérotiques dans plusieurs modèles animaux in vivo et qu'elle peut stabiliser les plaques d'athérome en réduisant l'activité inflammatoire et la charge athéroscléreuse. Des effets favorables de la colchicine à la dose quotidienne de 0,5 mg sur les plaques d'athérome ont été observés chez des patients après syndrome coronarien aigu, indépendamment d'une réduction importante des lipoprotéines de basse densité ou d'une intensification du traitement par statine à forte dose. L'effet pharmacodynamique établi (par exemple, l'effet sur le métabolisme de l'acide urique) n'est pas observé à la posologie recommandée de ce produit.

Efficacité et sécurité cliniques

LoDoCo2 (ACTRN12614000093684) était un essai multicentrique randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo mené chez des patients présentant une maladie coronarienne chronique stable. Au total, 5 522 patients ont été inclus, dont 2 762 dans le groupe colchicine et 2 760 dans le groupe placebo, avec une durée médiane de suivi de 28,6 mois.

Les patients n'accédaient à la phase randomisée uniquement après une période de rodage de 30 jours en ouvert avec de la colchicine à faible dose; les patients présentant une intolérance à la colchicine durant cette période étaient exclus de la randomisation. Avant leur entrée dans l'étude, les patients devaient présenter une tolérance à la colchicine au cours d'une période de rodage pré-randomisation.

Les patients éligibles étaient des adultes présentant une maladie coronarienne documentée, mise en évidence par angiographie coronarienne invasive, angiographie coronarienne par tomодensitométrie ou un score calcique coronaire d'au moins 400 unités Agatston, et cliniquement stables depuis au moins 6 mois. Les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère, d'insuffisance cardiaque sévère, de valvulopathie sévère ou présentant une intolérance connue à la colchicine étaient exclus de l'essai.

Les caractéristiques initiales étaient globalement équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge moyen de la population de l'étude était d'environ 66 ans, et la majorité des patients étaient de sexe masculin. La majorité des participants présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire établis et recevaient un traitement standard de prévention secondaire, incluant des agents hypolipémiants et un traitement antiplaquettaire.

Le critère principal d'efficacité était le délai jusqu'à la première survenue d'un critère composite comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde spontané, l'accident vasculaire cérébral ischémique ou la revascularisation coronarienne motivée par une ischémie.

Le traitement par colchicine a considérablement réduit le risque du critère composite cardiovasculaire principal par rapport au placebo (hazard ratio [HR]: 0,69; intervalle de confiance [IC] à 95 %: 0,57–0,83; $p < 0,001$), correspondant à une réduction relative du risque d'environ 31 %.

L'interprétation des résultats d'efficacité doit tenir compte de plusieurs limites. Dans l'étude LoDoCo2, les patients n'entraient dans la phase randomisée uniquement après une période de rodage en ouvert de 30 jours avec de la colchicine, au cours de laquelle les patients présentant une intolérance précoce étaient exclus. La population de l'étude excluait les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, une insuffisance cardiaque sévère et d'autres affections à haut risque, ce qui peut limiter l'applicabilité des résultats à ces populations. Le recueil des événements était centré sur des résultats cardiovasculaires prédéfinis, et la collecte des données de sécurité non cardiovasculaires était limitée.

Des données complémentaires provenant d'autres études randomisées et de méta-analyses portant sur la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse sont disponibles. Cependant, les résultats des études cardiovasculaires sont hétérogènes, en particulier entre les populations présentant une maladie coronarienne stable et celles ayant un infarctus du myocarde. Dans CLEAR SYNERGY/OASIS-9, un vaste essai randomisé menée chez des patients traités peu après un infarctus du myocarde, la colchicine n'a pas réduit significativement le critère d'évaluation principal composite cardiovasculaire. L'interprétation de cette étude diffère de celle des essais réalisés dans la maladie coronarienne stable en raison de différences concernant la population étudiée, le moment d'instauration du traitement après l'infarctus du myocarde, le traitement interventionnel aigu de fond, les considérations d'observance ainsi que la conduite de l'essai pendant la pandémie de COVID-19.

Le bénéfice clinique de la colchicine a donc été établi principalement chez les patients présentant une maladie coronarienne stable.

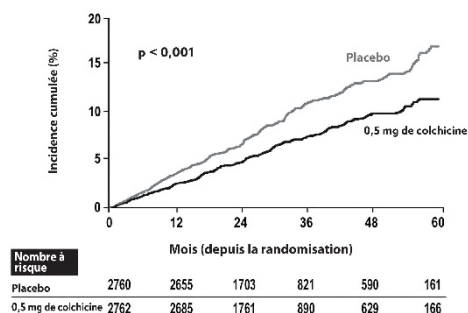


Figure 1: Incidence cumulée du critère d'évaluation principal dans l'essai LoDoCo2

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des études pharmacocinétiques ont été réalisées chez des sujets masculins sains âgés de 18 à 45 ans, avec un IMC compris entre 18,50 et 30,00 kg/m² (N = 55 par étude), à jeun et en phase postprandiale.

Absorption

La colchicine administrée par voie orale fait l'objet d'une recirculation entéro-hépatique. Chez l'adulte en bonne santé, la colchicine est absorbée après administration orale, avec une C_{max} moyenne de 2,1 ng/ml atteinte environ 1 heure après l'administration d'une dose unique à jeun.

La biodisponibilité absolue moyenne de la colchicine est estimée à environ 45 %.

Effet des aliments

Lorsqu'elle était administrée avec ou après un repas hypercalorique et riche en graisses lors d'une étude de biodisponibilité, la colchicine n'a montré aucun effet significatif des aliments. La colchicine peut être administrée avec ou sans nourriture. Durant la phase postprandiale, la concentration plasmatique maximale moyenne de colchicine était de 1,8 ng/ml, atteinte en environ 1,75 heure.

Distribution

Le volume apparent de distribution moyen chez des volontaires sains est d'environ 1 300 litres. La liaison de la colchicine aux protéines sériques est de $39 \pm 5 \%$, principalement à l'albumine, quelle que soit la concentration. Après réabsorption, la colchicine est rapidement éliminée du plasma et distribuée dans divers tissus. La colchicine est présente en concentrations élevées dans les leucocytes, les reins, le foie et la rate. La colchicine traverse le placenta. La colchicine passe également dans le lait maternel. La colchicine peut également franchir la barrière hémato-encéphalique et s'accumuler dans le cerveau, qui contient une grande quantité de tubuline.

Biotransformation

La colchicine est déméthylée en deux métabolites principaux, la 2-O-déméthylcolchicine et la 3-O-déméthylcolchicine (respectivement 2- et 3-DMC), ainsi qu'en un métabolite mineur, la 10-O-déméthylcolchicine (également appelée colchicine). Des études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains ont montré que le CYP3A4 est impliqué dans le métabolisme de la colchicine en 2- et 3-DMC. Les taux plasmatiques de ces métabolites sont de moins de 5 % du médicament parent.

Élimination

Chez des volontaires sains ($n = 12$), 40 à 65 % d'une dose orale de 1 mg de colchicine ont été retrouvés inchangés dans les urines. La recirculation entéro-hépatique et l'excrétion biliaire sont également supposées jouer un rôle dans l'élimination de la colchicine. Après administration orale d'une dose unique quotidienne de 0,5 mg, la demi-vie effective moyenne chez des volontaires sains est de 19 heures. La colchicine est un substrat de la P-gp.

La colchicine n'est pas éliminée par hémodialyse.

Insuffisance rénale

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée sur l'utilisation de la colchicine chez des patients présentant différents degrés d'insuffisance rénale. Un rapport publié a décrit le devenir de la colchicine (1 mg) chez de jeunes hommes et femmes adultes atteints de fièvre méditerranéenne familiale (FMF) présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse. Par rapport aux sujets atteints de FMF présentant une fonction rénale normale, les patients atteints d'insuffisance rénale terminale présentaient une clairance de la colchicine réduite de 75 % (0,17 contre 0,73 l/h/kg) et une demi-vie d'élimination plasmatique prolongée (18,8 heures contre 4,4 heures). Dans une autre étude, 8 sujets sains présentant une fonction rénale normale, ainsi que 8 sujets présentant respectivement une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère et 8 sujets atteints d'insuffisance rénale terminale, ont reçu une dose unique de 0,6 mg de colchicine avant puis après une séance d'hémodialyse. Les résultats ont montré que l'exposition à la colchicine était similaire chez les sujets présentant une fonction rénale normale, une insuffisance rénale légère ou une insuffisance rénale terminale avant et pendant l'hémodialyse (24,7 à 31,7 ng h/ml), mais qu'elle était jusqu'à deux fois plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (respectivement 48,9 et 48,0 ng h/ml). Une très faible quantité de la dose de colchicine (moyenne de 5,2 %) a été retrouvée dans le dialysat.

Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique spécifique sur l'utilisation de la colchicine n'a été menée chez des patients présentant différents degrés d'insuffisance hépatique. Des rapports publiés portant sur la pharmacocinétique de la colchicine administrée par voie intraveineuse chez des patients présentant une hépatopathie chronique sévère, ainsi que chez des patients atteints de cirrhose alcoolique ou de cirrhose biliaire primitive avec fonction rénale normale, suggèrent une importante variabilité interindividuelle. Chez certains sujets présentant une cirrhose légère à modérée, la clairance de la colchicine est considérablement réduite et la demi-vie plasmatique prolongée par rapport aux sujets sains. Chez les sujets atteints d'une cirrhose biliaire primitive, aucune tendance cohérente n'a été mise en évidence. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Population pédiatrique

Il n'existe pas de données pharmacocinétiques concernant les enfants.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie générale

Aucune étude de toxicologie générale n'a été conduite avec la colchicine. Néanmoins, aucun risque particulier de pharmacologie de sécurité autre que ceux liés aux propriétés pharmacodynamiques connues de la colchicine n'a été identifié. Tout surdosage de colchicine est potentiellement fatal. Dans les études de toxicité à doses répétées, des effets indésirables dose-dépendants ont été observés principalement dans les tissus à renouvellement rapide, notamment le tractus gastro-intestinal, la moelle osseuse, les tissus lymphoïdes et les organes reproducteurs, avec une sensibilité variable selon les espèces.

Carcinogénicité

Sur la base des résultats d'études menées pendant deux ans chez la souris et le rat, aucun potentiel carcinogène de la colchicine n'a été observé à des doses orales allant jusqu'à 3 mg/kg/jour chez la souris et 2 mg/kg/jour chez le rat, correspondant à des expositions environ 29 et 38 fois supérieures à la dose recommandée chez l'homme de 0,5 mg exprimée en mg/m².

Génotoxicité

La colchicine n'a pas montré de potentiel mutagène dans l'essai de mutation réverse sur des bactéries. Lors d'un essai d'aberration chromosomique réalisé sur des leucocytes humains en culture, le traitement par colchicine a entraîné la formation de micronoyaux. Étant donné que des études publiées ont montré que la colchicine induit une aneuploïdie par un mécanisme de non-disjonction mitotique sans modification structurale de l'ADN, la colchicine n'est pas considérée comme clastogène, bien qu'une formation de micronoyaux soit observée.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Des études non cliniques publiées ont montré que la perturbation de la formation des microtubules induite par la colchicine affecte la méiose et la mitose. Des études de fertilité ont également mis en évidence des anomalies morphologiques du sperme et une diminution du nombre de spermatozoïdes chez les hommes, ainsi qu'une altération de la pénétration des spermatozoïdes, de la deuxième division méiotique et du clivage normal chez les femmes exposées à la colchicine. Par ailleurs, des études publiées portant sur des animaux indiquent que la colchicine provoque une toxicité embryo-fœtale ainsi qu'une altération du développement postnatal à des expositions comprises dans l'intervalle thérapeutique clinique ou supérieures à celui-ci.

La colchicine interfère avec la formation des microtubules et le fonctionnement du fuseau mitotique, entraînant une inhibition de la division cellulaire. Dans les études menées chez l'animal, la colchicine s'est révélée embryotoxique et tératogène, et a induit une aneuploïdie, des anomalies chromosomiques ainsi qu'une altération du développement embryonnaire. Des effets indésirables sur la fertilité ont été observés chez les animaux mâles et femelles, notamment une altération de la spermatogenèse, de la maturation des ovocytes et de l'implantation. Ces effets étaient dose-dépendants et liés au moment de l'exposition. Chez l'être humain, des cas d'oligospermie et d'azoospermie réversibles ont été rapportés pendant le traitement par colchicine. Le lien de causalité n'a pas pu être formellement établi.

Bien que ces résultats suggèrent un risque théorique de toxicité sur la reproduction chez l'être humain, l'importante expérience clinique acquise avec la colchicine aux doses thérapeutiques n'a pas mis en évidence de signal cohérent d'augmentation du risque de malformations congénitales ou d'infertilité définitive. Néanmoins, en raison du mécanisme d'action et des données non cliniques, des mesures contraceptives de précaution sont recommandées (*voir rubrique 4.6*).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Gélatine
Amidon de pomme de terre
Talc
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation en ce qui concerne la température. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée aluminium/PVC (30 comprimés).

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AGEPHA Pharma s.r.o.
Diaľ ničná cesta 5
903 01 Senec
Slovaquie
Tél.: +421 226 226 032
courriel: office@agephapharma.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2048/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

Date de première autorisation:

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS:**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES PRÉVUES POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

AGEPHA Pharma s.r.o.
Diaľničná cesta 5
903 01 Senec
Slovaquie

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfices/risques, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**Étui pliant****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg, comprimés
colchicine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 0,5 mg de colchicine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose monohydraté, gélatine, amidon de pomme de terre, talc, stéarate de magnésium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés
30 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

AGEPHA Pharma s.r.o.
Diaľničná cesta 5
903 01 Senec
Slovaquie

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2048/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Colchicine AGEPHA Pharma

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC:
SN:
NN:

--

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOUSOUDÉES**

Plaquette thermoformée

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg, comprimés
colchicine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AGEPHA Pharma s.r.o.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Colchicine AGEPHA Pharma 0,5 mg comprimés

colchicine

Attention:

L'apparition d'une diarrhée (selles liquides plus de 3 fois par jour) au cours du traitement, accompagnée ou non de nausées et de vomissements, peut constituer les premiers signes d'un surdosage, pouvant être grave. Si vous remarquez ces signes, contactez immédiatement votre médecin, qui pourra réduire la dose ou interrompre le traitement par colchicine.

Ne pas dépasser la dose recommandée. Un surdosage peut entraîner une intoxication grave, douloureuse et irréversible.

Veuillez vous reporter aux rubriques 2, 3 et 4 de cette notice.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Colchicine AGEPHA Pharma et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Colchicine AGEPHA Pharma
3. Comment prendre Colchicine AGEPHA Pharma
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Colchicine AGEPHA Pharma
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Colchicine AGEPHA Pharma et dans quel cas est-il utilisé

Colchicine AGEPHA Pharma contient de la colchicine qui est utilisée chez les adultes atteints d'une maladie cardiaque (stable depuis au moins 6 mois) causée par un rétrécissement ou une obstruction des vaisseaux sanguins alimentant le muscle cardiaque (maladie coronarienne stable) afin de réduire le risque:

- de crise cardiaque,
- d'accident vasculaire cérébral causé par une interruption de l'apport sanguin à une partie du cerveau (accident vasculaire cérébral ischémique),
- de la nécessité d'une intervention visant à rétablir le flux sanguin vers le cœur lorsque la diminution de l'apport en oxygène au muscle cardiaque provoque des symptômes (revascularisation coronarienne motivée par une ischémie),
- et de décès causé par une maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins.

Il est utilisé en association avec les traitements habituels.

Le mode d'action de la substance active de Colchicine AGEPHA Pharma, la colchicine, n'est pas parfaitement compris. Toutefois, il est supposé qu'elle réduit l'inflammation en limitant la migration de certains globules blancs vers les zones inflammatoires et en perturbant la libération de substances inflammatoires à l'intérieur de ces cellules. Cela permettrait de prévenir les lésions du cœur et des vaisseaux sanguins.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Colchicine AGEPHA Pharma

Ne prenez jamais Colchicine AGEPHA Pharma

- Si vous êtes allergique à la colchicine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- Si vous avez de graves problèmes rénaux ou hépatiques.
- Si vous avez une maladie du sang.
- Si vous prenez certains médicaments appelés inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou inhibiteurs de la P-glycoprotéine:
 - Atazanavir, Darunavir/Ritonavir, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir/Ritonavir (*utilisés pour traiter l'infection par le VIH*)
 - Itraconazole, Kétoconazole (*utilisés pour traiter les infections fongiques*)
 - Clarithromycine, Télithromycine (*utilisées pour traiter les infections bactériennes*)
 - Néfazodone (*utilisée pour traiter la dépression*)
 - Ciclosporine (*utilisée pour prévenir le rejet de greffe / traiter certaines maladies du système immunitaire*)
 - Ranolazine (*utilisée pour traiter les douleurs thoraciques / les angines*)

En cas de doute, demandez conseil à votre professionnel de santé. La prise concomitante de ces médicaments avec Colchicine AGEPHA Pharma peut entraîner un taux trop élevé de colchicine dans l'organisme, ce qui est susceptible de provoquer des effets indésirables engageant le pronostic vital ou le décès.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Colchicine AGEPHA Pharma si l'une ou plusieurs des situations suivantes vous concernent:

- vous présentez des problèmes hépatiques ou rénaux;
- vous présentez des troubles de l'estomac ou de l'intestin (gastro-intestinaux);
- vous avez une maladie grave du sang.

Colchicine AGEPHA Pharma peut diminuer l'activité de la moelle osseuse (myélosuppression), entraînant une diminution du nombre de cellules sanguines, notamment des globules blancs (leucopénie), d'un type de globules blancs appelés granulocytes (granulocytopenie), des plaquettes, qui participent à la coagulation du sang (thrombocytopenie), de tous les types de cellules sanguines (pancytopenie), ainsi qu'une affection dans laquelle la moelle osseuse est incapable de produire des cellules sanguines (anémie aplasique). Cela peut engager le pronostic vital ou entraîner le décès.

Arrêtez de prendre Colchicine AGEPHA Pharma et contactez immédiatement votre médecin si vous présentez des troubles gastro-intestinaux, car ils sont souvent les premiers signes d'effets indésirables liés à Colchicine AGEPHA Pharma. Ces troubles sont notamment les suivants:

- nausées (envie de vomir);
- vomissements;
- douleurs à l'estomac; et
- diarrhée (voir également rubrique 4 «Quels sont les effets indésirables éventuels?»).
- Vous avez reçu un diagnostic d'insuffisance cardiaque sévère (classe III ou IV de la New York Heart Association) ou avez été informé(e) que la fonction de pompage de votre cœur est sévèrement réduite; votre médecin peut décider si Colchicine AGEPHA Pharma n'est pas adapté à votre cas.

Colchicine AGEPHA Pharma peut provoquer des effets indésirables affectant les nerfs et les muscles (effets neuromusculaires), ainsi qu'une dégradation musculaire entraînant souvent des lésions rénales (rhabdomyolyse). Les patients doivent contacter leur médecin en cas d'apparition de symptômes tels que des douleurs musculaires, une sensibilité des muscles ou des urines de couleur foncée.

Enfants et adolescents

Colchicine AGEPHA Pharma ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents.

Autres médicaments et Colchicine AGEPHA Pharma

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Les médicaments suivants peuvent accroître le risque d'effets indésirables avec Colchicine AGEPHA Pharma en augmentant la quantité de Colchicine AGEPHA Pharma dans le sang:

- amprénavir, fosamprénavir (promédicament de l'amprénavir) (*utilisés pour traiter l'infection par le VIH*)
- aprépitant (*utilisé pour traiter les nausées et les vomissements*)
- diltiazem, vérapamil (*utilisés pour traiter l'hypertension artérielle*)
- érythromycine (*utilisée pour traiter les infections bactériennes*)
- fluconazole (*utilisé pour traiter les infections fongiques*)
- atorvastatine, rosuvastatine et simvastatine (*utilisées pour traiter un taux élevé de cholestérol*)
- fibrates, gemfibrozil (*utilisés pour traiter les taux élevés de triglycérides/cholestérol*)
- digoxine (*utilisée pour traiter les battements cardiaques irréguliers et les troubles du rythme cardiaque*)
- noréthindrone/éthinyloestradiol (*utilisé comme contraceptif pour prévenir la grossesse*)

Ne prenez pas Colchicine AGEPHA Pharma avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 et les inhibiteurs de la P-gp suivants, car ils sont contre-indiqués:

- Clarithromycine, Télithromycine (*utilisées pour traiter les infections bactériennes*)
- Itraconazole, Kétoconazole (*utilisés pour traiter les infections fongiques*)
- Atazanavir, Darunavir/Ritonavir, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir/Ritonavir (*utilisés pour traiter l'infection par le VIH*)
- Ciclosporine (*utilisée pour prévenir le rejet de greffe / traiter certaines maladies du système immunitaire*)
- Néfazodone (*utilisée pour traiter la dépression*)
- Ranolazine (*utilisée pour traiter les douleurs thoraciques / les angines*)

Colchicine AGEPHA Pharma avec des aliments et boissons

Évitez de consommer du pamplemousse ou de boire du jus de pamplemousse pendant le traitement par Colchicine AGEPHA Pharma. Cela peut augmenter le risque de survenue d'effets indésirables graves.

Femmes en âge de procréer et hommes

Ce médicament affecte la division cellulaire et pourrait avoir un effet sur l'enfant à naître en cas de conception pendant ce traitement. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant la prise de Colchicine AGEPHA Pharma et pendant au moins 1 mois après l'arrêt du traitement. Les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant pendant le traitement par colchicine et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Ce médicament agit sur la division cellulaire et il est établi qu'il traverse le placenta chez l'être humain. Les données disponibles ne montrent aucun risque pour l'enfant à naître, mais des cas d'anomalies génétiques, y compris de syndrome de Down, ont été rapportés en association avec la colchicine, bien que ce risque n'ait pas été confirmé par les études. Par conséquent, Colchicine AGEPHA Pharma ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme nécessite un traitement par colchicine.

Allaitement

La substance active de Colchicine AGEPHA Pharma, la colchicine, passe dans le lait maternel. Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin avant de prendre Colchicine AGEPHA Pharma. Votre médecin décidera si vous devez arrêter l'allaitement.

Fertilité

Des cas d'infertilité chez l'homme, tels qu'une azoospermie (absence de spermatozoïdes dans le sperme lors de l'éjaculation), ont été rapportés en association avec la colchicine. Cependant, cet effet semble rare et généralement réversible après l'arrêt du traitement. Si vous envisagez d'avoir des enfants, parlez-en à votre médecin avant de commencer le traitement par Colchicine AGEPHA Pharma.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La colchicine n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Colchicine AGEPHA Pharma contient du lactose

Colchicine AGEPHA Pharma contient du lactose. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre Colchicine AGEPHA Pharma.

3. Comment prendre Colchicine AGEPHA Pharma

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de 0,5 mg une fois par jour. Colchicine AGEPHA Pharma peut être pris avec ou sans nourriture.

Ne modifiez pas votre dose ou n'arrêtez pas de prendre Colchicine AGEPHA Pharma sans en parler d'abord à votre professionnel de santé.

Colchicine AGEPHA Pharma est disponible sous forme de comprimés à prendre par voie orale.

Si vous avez pris plus de Colchicine AGEPHA Pharma que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Colchicine AGEPHA Pharma que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche. Emportez cette notice ainsi que les comprimés restants afin de pouvoir montrer au médecin ce que vous avez pris.

À une dose trop élevée, Colchicine AGEPHA Pharma peut provoquer des effets indésirables graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Les premiers symptômes d'un surdosage (qui apparaissent en moyenne après 3 heures mais parfois plus tardivement) peuvent inclure des nausées (envie de vomir), des vomissements, des douleurs abdominales, une diarrhée sanglante et une faible pression artérielle.

Si vous oubliez de prendre Colchicine AGEPHA Pharma

Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous oubliez de prendre une dose et que l'heure de la dose suivante est proche, ne prenez pas la dose oubliée et poursuivez le traitement selon la posologie prescrite.

Prenez la dose oubliée dès que vous vous en rendez compte, uniquement s'il reste suffisamment de temps avant la dose suivante.

Vérifiez toujours avec votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

Si vous arrêtez de prendre Colchicine AGEPHA Pharma

Si vous arrêtez soudainement de prendre ce médicament, les symptômes que vous présentiez avant le début du traitement peuvent réapparaître. Parlez-en toujours à votre médecin si vous envisagez d'arrêter de prendre de la colchicine.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Arrêtez de prendre Colchicine AGEPHA Pharma et contactez immédiatement un médecin ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche si vous présentez les effets indésirables suivants.

Signes de surdose ou de toxicité grave

Une diarrhée sévère ou persistante, des nausées, des vomissements ou des douleurs abdominales peuvent être les premiers signes d'un surdosage de colchicine, qui peut être grave, voire mettre la vie en danger.

Troubles musculaires

Douleurs, sensibilité ou faiblesse musculaires, en particulier si vous vous sentez également mal, avez de la fièvre ou remarquez des urines foncées ou brun rougeâtre. Ces symptômes peuvent être des signes de rhabdomyolyse (une dégradation musculaire grave pouvant entraîner des lésions rénales).

Douleurs, sensibilité ou faiblesse musculaires - Rare (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 1 000)

Rhabdomyolyse - Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Anomalies sanguines

Symptômes tels que des ecchymoses ou des saignements inhabituels, des infections fréquentes accompagnées de fièvre, des maux de gorge ou des ulcères dans la bouche, une fatigue inhabituelle, une pâleur de la peau ou un essoufflement. Ces symptômes peuvent indiquer des troubles sanguins graves, notamment une diminution des cellules sanguines (y compris une leucopénie, une neutropénie, une thrombocytopénie, une pancytopenie ou d'autres affections de la moelle osseuse).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Autres effets indésirables

Signalez à votre médecin ou infirmier/ère si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants:

Très fréquents (pouvant toucher plus d'une personne sur 10):

- diarrhée
- envie de vomir (nausée)

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10):

- vomissements
- douleur ou gêne abdominale

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 100):

- infection pulmonaire (pneumonie)
- augmentation des enzymes hépatiques (transaminases)
- saignement à l'intérieur du crâne (hémorragie intracrânienne)

Rares (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 1 000):

- douleurs musculaires (myalgie)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles):

- pneumonie
- maladie musculaire (myopathie)
- lésions musculaires sévères (rhabdomyolyse)
- faibles taux de cellules sanguines (y compris neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie, pancytopenie)
- dépression médullaire (diminution de la production des cellules sanguines)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Colchicine AGEPHA Pharma

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette thermoformée après la mention «EXP». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation en ce qui concerne la température.
- À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Colchicine AGEPHA Pharma

- La substance active est la colchicine. Chaque comprimé contient 0,5 mg de colchicine.
- Les autres excipients sont la gélatine, le lactose monohydraté, le stéarate de magnésium, l'amidon de pomme de terre et le talc.

Comment se présente Colchicine AGEPHA Pharma et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de Colchicine AGEPHA Pharma sont des comprimés ronds, biconvexes, blancs à légèrement jaunes, gravés «L1» sur une face et lisses sur l'autre (diamètre d'environ 6,0 mm et épaisseur d'environ 3,1 mm), conditionnés sous plaquette thermoformée aluminium/PVC (30 comprimés).

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

AGEPHA Pharma s.r.o.
Diaľničná cesta 5
903 01 Senec
Slovaquie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <https://www.ema.europa.eu>.