



CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVI (SaVipharma J.S.C)
Lô Z.01-02-03a KCN trong KCX Tân Thuận, Q.7, Tp.Hồ Chí Minh
ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

SaVi Colchicine 1

Mẫu hộp



BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 15/11/2016

Mẫu vỉ



TP. Hồ Chí Minh, ngày 16. tháng 6. năm 2016
KT. Tổng Giám Đốc
Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



DS. NGUYỄN HỮU MINH

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

Thuốc bán theo đơn

Viên nén SAVI COLCHICINE 1

THÀNH PHẦN

Colchicin..... 1 mg
 Tá dược vừa đủ 1 viên
(Lactose monohydrat, tinh bột tiền gelatin hóa 1500, povidon K30, magnesi stearat, quinolin yellow (dye))

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén

DƯỢC LỰC HỌC

Colchicin có nhiều tác dụng:

- *Tác dụng chống bệnh gút:* Colchicin làm giảm sự di chuyển của các bạch cầu, ức chế thực bào các vi tinh thể urat và do đó làm ngừng sự tạo thành acid lactic, giữ cho pH tại chỗ được bình thường vì pH là yếu tố tạo điều kiện cho các tinh thể nằm urat kết tủa tại các mô ở khớp. Thuốc không có tác dụng lên sự đào thải acid uric theo nước tiểu, lên nồng độ, độ hòa tan hay khả năng gắn với protein huyết thanh của acid uric hay urat.

- *Tác dụng chống viêm không đặc hiệu:* Colchicin làm giảm sự di chuyển của các bạch cầu, ức chế phản ứng động học, chuyển hóa và chức năng của bạch cầu đa nhân nên làm giảm các phản ứng viêm. Tác dụng chống viêm của thuốc ở mức độ yếu.

- *Tác dụng chống phân bào:* Colchicin ức chế giai đoạn giữa (metaphase) và giai đoạn sau (anaphase) của quá trình phân chia tế bào do tác động lên thoi và lên sự biến đổi gel - sol. Sự biến đổi thể gel và thể sol ở các tế bào không phân chia cũng bị ức chế. Tác dụng chống phân bào của colchicin gây ra các tác dụng có hại lên các mô đang tăng sinh như tủy xương, da và lông tóc. Colchicin dùng theo đường uống có thể làm giảm hấp thu vitamin B12, mỡ, natri, kali, các đường được hấp thu tích cực như xylose, dẫn đến giảm nồng độ cholesterol và nồng độ vitamin A trong máu. Các tác dụng này do niêm mạc ruột non bị tác dụng của colchicin.

- *Các tác dụng khác:* Làm tăng sức bền mao mạch, kích thích tuyến vỏ thượng thận, phân hủy tế bào lympho, ức chế phó giao cảm, kích thích giao cảm, chống ngứa, gây tiêu chảy, ức chế *in vitro* khả năng kết tập tiểu cầu.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu:

Sau khi uống, colchicin được hấp thu qua đường tiêu hóa và một phần được chuyển hóa ở gan. Thuốc và các chất

chuyển hóa được tái hấp thu vào ruột qua dịch tiết mật. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng chừng 45%.

Nồng độ đỉnh thứ cấp của colchicin khoảng 39% - 155% chiều cao của nồng độ đỉnh ban đầu sau khi uống 3 - 36 giờ và được cho là do bài tiết và tái hấp thu ở ruột và/hoặc tuần hoàn mật.

Phân bố:

Colchicin liên kết với protein huyết thanh khoảng 39%, chủ yếu là albumin.

Colchicin đi qua nhau thai. Nồng độ huyết tương trong thai nhi khoảng 15% nồng độ huyết tương của mẹ.

Colchicin phân bố vào sữa mẹ. Ở phụ nữ đang cho con bú, điều trị với colchicin trong một thời gian dài với liều hàng ngày từ 1 - 1,5 mg, nồng độ đỉnh của thuốc trong sữa tương tự nồng độ thuốc trong huyết thanh là khoảng 1,9 - 8,6 ng/ml. Nồng độ cao hơn trong sữa (31, 24-27, hoặc 10 ng/ml tương ứng với sau khi uống 2, 4, hoặc 7 giờ) đã được báo cáo ở một phụ nữ đang cho con bú uống liều hàng ngày 1 mg.

Thải trừ

Sau khi tiêm tĩnh mạch liều duy nhất, colchicin nhanh chóng bị loại khỏi huyết tương, thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 20 phút. Thời gian bán thải của thuốc có trong bạch cầu khoảng 60 giờ.

Colchicin bị khử methyl trong gan bởi cytochrom P₄₅₀ isoenzym 3A4 (CYP3A4). Ở người khỏe mạnh, 40-65% liều uống 1 mg được bài tiết trong nước tiểu ở dạng không đổi. Không thể loại bỏ colchicin bằng cách chạy thận nhân tạo.

Độ thanh thải của colchicin giảm ở những bệnh nhân suy thận. Độ thanh thải của colchicin trong toàn cơ thể giảm 75% ở những bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối.

Ở bệnh nhân bị xơ gan từ nhẹ đến trung bình, độ thanh thải của colchicin bị giảm đáng kể và thời gian bán thải bị kéo dài hơn so với người khỏe mạnh.

Khi liều hàng ngày cao hơn 1 mg thì colchicin sẽ tích tụ ở mô và có thể dẫn đến ngộ độc.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

- Đợt cấp của bệnh gút: Colchicin cần uống sớm trong vòng vài giờ đầu, nếu uống muộn sau 24 giờ bị bệnh, kết quả kém hơn.

- Phòng tái phát viêm khớp do gút và điều trị dài ngày bệnh gút: Colchicin cần phối hợp với alopurinol hoặc một thuốc acid uric - niệu (như probenecid, sulfinpyrazol) để



Handwritten signature

làm giảm nồng độ urat trong huyết thanh. Liệu dự phòng colchicin phải cho trước khi bắt đầu cho alopurinol hoặc liệu pháp acid uric - niệu vì nồng độ urat trong huyết thanh thay đổi đột ngột có thể thúc đẩy đợt gút cấp. Sau khi nồng độ urat huyết thanh đã giảm tới mức mong muốn và không xảy ra đợt gút cấp nào trong vòng 3 - 6 tháng, có thể ngừng colchicin và có thể tiếp tục điều trị đơn độc thuốc làm giảm urat. Colchicin thường phối hợp với probenecid để điều trị dự phòng gút mạn tính.

- Sốt Địa Trung Hải có tính chất gia đình (sốt chu kỳ).

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ

Cách dùng:

Dùng đường uống.

Liều lượng:

Đợt gút cấp:

Liều ban đầu là 1 mg (1 viên), sau đó 1 giờ uống tiếp 0,5 mg (1/2 viên).

Sau 12 giờ, có thể lặp lại điều trị nếu cần với liều 0,5 mg (1/2 viên) mỗi 8 giờ đến khi hết hẳn các triệu chứng.

Đợt điều trị kết thúc khi các triệu chứng đã được loại bỏ hoặc khi tổng liều colchicin đã dùng là 6 mg (6 viên).

Nếu uống lại thì đợt uống mới phải cách lần uống cũ ít nhất 3 ngày.

Để phòng xuất hiện cơn gút cấp trong giai đoạn đầu trị liệu với alopurinol hay các thuốc tăng đào thải acid uric:
0,5 mg (1/2 viên), 2 lần mỗi ngày.

Sốt Địa Trung Hải có tính chất gia đình:

Dự phòng lâu dài: Uống 1 - 2 mg/ngày chia thành nhiều liều nhỏ.

Ở trẻ em, độ an toàn và hiệu quả chưa được xác định.

Colchicin đã được dùng để dự phòng lâu dài: 0,5 mg/ngày cho trẻ dưới 5 tuổi; 1 mg/ngày cho trẻ 5 - 10 tuổi; 1,5 mg/ngày cho trẻ trên 10 tuổi.

Suy thận

Thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân suy thận nhẹ. Đối với bệnh nhân suy thận vừa, cần giảm liều hoặc tăng khoảng cách giữa các liều dùng.

Chống chỉ định đối với bệnh nhân suy thận nặng.

Suy gan

Thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc vừa. Chống chỉ định đối với bệnh nhân suy gan nặng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Suy thận nặng.

Suy gan nặng.

Chống chỉ định uống colchicin cùng với các chất ức chế CYP3A4 mạnh hoặc chất ức chế P-glucoprotein ở những bệnh nhân suy gan hoặc suy thận.

Người mang thai.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Colchicin có giới hạn trị liệu hẹp. Cần ngừng dùng thuốc khi các triệu chứng như buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy xuất hiện.

Colchicin có thể gây giảm tủy xương nặng (mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, giảm tiểu cầu). Sự thay đổi trong công thức máu có thể từ từ hoặc đột ngột. Thiếu máu bất sản có nguy cơ dẫn đến tử vong cao. Vì vậy, cần định kỳ theo dõi công thức máu.

Nếu bệnh nhân có các dấu hiệu như sốt, viêm dạ dày, đau họng, chảy máu kéo dài, bầm tím, cần ngừng điều trị với colchicin và thực hiện ngay các đánh giá huyết học.

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho người già, người suy kiệt, người bệnh tim, gan, thận hay đường tiêu hóa, người có công thức máu bất thường.

Dùng đồng thời colchicin với các chất ức chế P-glycoprotein và/hoặc các chất ức chế vừa hoặc mạnh CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ colchicin trong huyết tương dẫn đến gây độc tính bao gồm cả tử vong. Nếu được yêu cầu điều trị đồng thời với các chất ức chế P-glycoprotein và/hoặc các chất ức chế vừa hoặc mạnh CYP3A4 ở người có chức năng gan và thận bình thường, thì phải giảm liều colchicin hoặc có thể ngưng điều trị với colchicin.

Sản phẩm này có chứa lactose monohydrat. Bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng sản phẩm này.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Colchicin làm giảm hấp thu vitamin B12 do tác động độc đối với niêm mạc ruột non. Sự hấp thu này có thể được phục hồi.

Thuốc ảnh hưởng đến enzym gan

Dùng đồng thời colchicin với các chất ức chế mạnh CYP3A4 như atazanavir, boceprevir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, ... hoặc kết hợp elvitegravir, cobicistat, emtricitabin và tenofovir hoặc với những chất ức chế CYP3A4 vừa phải như là aprepitant, diltiazem, erythromycin, fluconazol, ... có thể

NTS

làm tăng nồng độ colchicin trong huyết tương. Nếu được yêu cầu điều trị đồng thời, thì phải giảm liều colchicin hoặc có thể ngưng điều trị với colchicin. Chống chỉ định kết hợp colchicin với các chất ức chế mạnh CYP3A4 ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận.

Thuốc ảnh hưởng đến hệ thống vận chuyển P-glycoprotein

Dùng đồng thời colchicin với các thuốc ức chế hệ thống vận chuyển P-glycoprotein như ciclosporin hoặc ranolazin, kết quả là làm tăng nồng độ colchicin trong huyết tương. Nếu được yêu cầu dùng các thuốc ức chế P-glycoprotein thì phải giảm liều colchicin hoặc ngưng điều trị với colchicin. Chống chỉ định kết hợp colchicin với các chất ức chế P-glycoprotein ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận.

Ciclosporin: Uống liều đơn 100 mg ciclosporin cùng với liều đơn 0,6 mg colchicin dẫn đến tăng nồng độ colchicin trong huyết tương (Cmax tăng 270%, AUC tăng 259%). Độc tính gây tử vong đã được báo cáo. Sử dụng kết hợp ciclosporin và colchicin cũng có thể làm tăng nồng độ ciclosporin và tăng độc tính trên thận; vì vậy, cần kiểm soát chức năng thận và nồng độ ciclosporin, điều chỉnh liều colchicin hoặc ciclosporin khi dùng chung.

Thuốc chống tăng lipid máu

Dùng colchicin với chất ức chế enzym khử HMG-CoA (statin) hoặc các thuốc hạ lipid (như acid fibric và các dẫn xuất) hoặc dùng colchicin với các thuốc chống tăng lipid máu để điều trị trong thời gian dài, nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân cấp; đã có báo cáo gây tử vong. Lợi ích và nguy cơ tiềm ẩn khi uống đồng thời nên được cân nhắc.

Azithromycin

Dùng đồng thời colchicin với azithromycin làm tăng nồng độ colchicin trong huyết tương.

Digoxin

Dùng đồng thời colchicin với digoxin đã có trường hợp bị tiêu cơ vân, lợi ích và rủi ro cần được cân nhắc khi quyết định điều trị kết hợp. Bệnh nhân cần được theo dõi bệnh lý ở cơ như đau cơ, yếu cơ trong giai đoạn đầu của điều trị.

TRƯỜNG HỢP CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Trường hợp có thai

Chống chỉ định dùng colchicin cho người mang thai.

Trường hợp cho con bú

Colchicin được đào thải qua sữa mẹ. Người ta chưa thấy trẻ bị ngộ độc qua đường sữa nhưng người mẹ có thể tránh làm nồng độ thuốc cao trong sữa bằng cách uống thuốc vào buổi tối trước khi ngủ và cho con bú sau 8 giờ.

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Không có tác động.

Thông báo cho Bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Hệ tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy.

Chưa rõ tần suất

Máu và hệ bạch huyết: Giảm tủy xương với mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, giảm tiểu cầu.

Hệ thần kinh: Viêm thần kinh ngoại biên.

Hệ tiêu hóa: Xuất huyết tiêu hóa.

Gan mật: Tổn thương gan.

Da và các mô dưới da: Rụng tóc, phát ban.

Cơ xương khớp và các mô liên kết: Bệnh cơ, tiêu cơ vân.

Thận và tiết niệu: Tổn thương thận.

Hệ sinh sản: Vô kinh, đau bụng kinh, giảm tinh trùng, không có tinh trùng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tác dụng phụ thường gặp nhất khi uống colchicin là buồn nôn, đau bụng, nôn và tiêu chảy. Cần ngừng dùng colchicin nếu có các triệu chứng rối loạn tiêu hóa trên vì đó là các dấu hiệu báo động sớm về khả năng có thể sẽ bị ngộ độc nặng hơn. Trị liệu chỉ được tiếp tục khi hết các triệu chứng trên và thường sau 24 - 48 giờ. Có thể dùng các thuốc chống tiêu chảy hay thuốc làm chậm nhu động ruột để điều trị tiêu chảy do colchicin gây ra.

Điều trị dài ngày: Cần theo dõi đều đặn xem người bệnh có bị tác dụng phụ không, kiểm tra đều đặn các tế bào máu, công thức bạch cầu.

Khi có các tác dụng phụ thì phải hiểu đó là dấu hiệu đầu tiên của ngộ độc. Nên ngừng dùng colchicin hoặc phải giảm liều.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Nhiễm độc có thể xảy ra khi dùng liều cao lặp lại nhiều lần hoặc dùng 1 lần. Tử vong đã xảy ra với liều thấp 7 mg, tuy có người đã sống sót với liều cao hơn nhiều. Liều gây độc khoảng 10 mg. Liều gây chết ở người ước khoảng 65 mg.

MAS

Ngộ độc colchicin chủ yếu là do cố ý tự tử. Ngộ độc là rất nặng và tỷ lệ tử vong rất cao (30%).

Các triệu chứng ngộ độc xuất hiện sau khi uống thuốc từ 1 đến 8 giờ: Đau bụng nhiều và lan tỏa, nôn nhiều, liệt ruột, tiêu chảy nhiều có thể có máu. Ngoài ra còn có thể bị viêm dạ dày, đau khớp, hạ canxi huyết, sốt, phát ban, kể cả ban như sốt hồng ban, sau đó là mất nước dẫn đến thiếu niệu. Tổn thương thận dẫn đến thiếu niệu và tiểu ra máu. Gan to và các transaminase tăng rất cao. Tổn thương mạch nặng gây sốc và trụy tim mạch. Các rối loạn về máu (tăng bạch cầu rồi sau đó là giảm bạch cầu và tiểu cầu do tổn thương tủy), thờ nhanh, rụng tóc (vào ngày thứ 10). Nhược cơ nặng và có thể liệt thần kinh trung ương đi lên trong lúc bệnh nhân vẫn tỉnh táo. Tiên lượng khó khăn. Tử vong thường xảy ra vào ngày thứ 2 hoặc ngày thứ 3 do rối loạn nước - điện giải, suy hô hấp, trụy tim mạch và nhiễm khuẩn huyết.

Xử trí

Không có thuốc kháng độc đặc hiệu.

Đào thải thuốc bằng rửa dạ dày trong vòng một giờ sau khi ngộ độc. Cân nhắc cho uống than hoạt trong vòng một giờ ở người lớn đã dùng colchicin nhiều hơn 0,1 mg/kg trọng lượng cơ thể và trẻ em với liều bất kỳ.

Thảm phân máu không có hiệu quả (do thể tích phân bố biểu kiến cao).

Cần theo dõi tình trạng lâm sàng và sinh học ở cơ sở y tế. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ: Hỗ trợ hô hấp, duy trì huyết áp và tuần hoàn, duy trì cân bằng điện giải và thể dịch.

ĐÓNG GÓI: Hộp 2 vỉ x 10 viên

BẢO QUẢN:

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30 °C. Tránh ánh sáng

TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG: Tiêu chuẩn USP 38.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.



Để xa tầm tay của trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến Bác sĩ.

Sản xuất tại:

CTY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI

(**SaVipharmlab** J.S.C)

Lô Z.01-02-03a, khu Công nghiệp trong khu Chế xuất

Tân Thuận, phường Tân Thuận Đông, quận 7, TP.HCM

Điện thoại: (84.8) 37700142-143-144

Fax : (84.8) 37700145

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 17 tháng 6 năm 2017

KT. Tổng Giám Đốc

Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



ĐS. Nguyễn Hữu Minh



TUQ.CỤC TRƯỞNG

P.TRƯỞNG PHÒNG

Lữ Minh Hùng

NAS