





Traphaco
CÔNG TY CP TRAPHACO

BM50/03
BH/SĐ:03/09/14

HỒ SƠ THIẾT KẾ MAQUETTE SẢN PHẨM ĐĂNG KÝ

MẪU HỘP VIÊN NÉN COLCHICIN
Hộp 1 vỉ x 20 viên nén

Hà Nội, ngày 20 tháng 10 năm 2016

NGƯỜI THIẾT KẾ  Nguyễn Thế Yên	NGƯỜI KIỂM TRA, DUYỆT  ThS. Lê Thanh Quế
---	---

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc



Colchicin 1 mg

TRÌNH BÀY: Hộp 1 vỉ x 20 viên nén

THÀNH PHẦN: Mỗi viên chứa

Colchicin 1 mg

Tá dược (Đường trắng, Lactose, Tinh bột, PVP, Talc, Magnesi stearat, Sunset yellow lake)..... vừa đủ 1 viên.

DƯỢC LÝ

Dược lực học:

- Tác dụng chống bệnh gút: Colchicin ngăn cản lắng đọng các vi tinh thể urat bằng cách trực tiếp làm bạch cầu đa nhân giảm sản xuất acid lactic và làm giảm thực bào nên gián tiếp làm giảm tạo acid, giữ cho pH tại chỗ được bình thường vì pH acid là yếu tố tạo điều kiện cho các tinh thể urat kết tủa tại các mô ở khớp. Thuốc không ảnh hưởng đến nồng độ acid uric trong máu và sự đào thải của acid uric qua nước tiểu.
- Tác dụng làm giảm đáp ứng viêm đối với lắng đọng tinh thể urat lên các mô của khớp có thể bằng cách ức chế chuyển hóa, di chuyển, hóa ứng động của bạch cầu đa nhân và/hoặc các chức năng của các bạch cầu khác.
- 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 chưa 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
- Các tác dụng khác: *In vitro*, colchicin ức chế sự tiết ra protein A amyloid là 1 protein được tế bào gan tổng hợp và là thành phần chủ yếu của nhiễm amyloid trong bệnh Sốt địa trung hải có tính chất gia đình.
- Colchicin uống gây ra một hội chứng kém hấp thu hồi phục được như giảm hấp thu cyanocobalamin (vitamin B12), mỡ, natri, kali, nitơ, xylose và các đường được vận chuyển tích cực khác, như vậy dẫn đến giảm nồng độ cholesterol và caroten trong huyết thanh. Các tác dụng này do colchicin tác động lên niêm mạc hồi tràng. colchicin làm giảm hoạt tính của lactic dehydrogenase và làm tăng hoạt tính của enzym lysosom của niêm mạc ruột. Ngoài ra, colchicin còn làm giảm thân nhiệt, ức chế trung tâm hô hấp, co thắt mạch máu làm tăng huyết áp thông qua kích thích trung tâm vận mạch.

Dược động học:

Hấp thu: Colchicin được hấp thu ở ống tiêu hóa và chuyển hóa một phần ở gan. Thuốc và các chất chuyển hóa vào lại đường ruột qua mật và thuốc không chuyển hóa được hấp thu từ ruột (vòng tuần hoàn ruột – gan). Nồng độ colchicin trong huyết tương giảm 1 – 2

giờ sau khi uống và sau đó lại tăng lên, có khả năng là do tái hấp thu thuốc chưa chuyển hóa.

Phân bố: Sau khi tái hấp thu, colchicin nhanh chóng loại khỏi huyết tương và phân bố vào các mô. Colchicin tập trung ở bạch cầu. Thuốc và các chất chuyển hóa cũng phân bố vào các mô khác bao gồm thận, gan, lách và ruột trừ tim, cơ xương, và não. Thuốc phân bố vào sữa mẹ và nếu uống dài ngày với liều 1 – 1,5 mg/ngày, nồng độ đỉnh của thuốc trong sữa tương tự như nồng độ trong huyết thanh và dao động từ 1,9 đến 8,6 nanogam/ml.

Đào thải: Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều điều trị duy nhất, colchicin nhanh chóng bị loại khỏi huyết tương; nửa đời trong huyết tương khoảng 20 phút. Nửa đời của thuốc trong bạch cầu khoảng 60 giờ. Colchicin bị khử acetyl một phần ở gan và cũng bị chuyển hóa chậm ở các mô khác. Colchicin và các chất chuyển hóa chủ yếu đào thải vào phân, một số ít vào nước tiểu. Bệnh nhân suy thận nặng đào thải ít hoặc không đào thải colchicin hoặc các chất chuyển hóa vào nước tiểu, làm nửa đời thuốc trong huyết tương kéo dài hơn.

CHỈ ĐỊNH:

- Đợt cấp của bệnh gút: cần uống sớm trong vòng 24 giờ đầu.
- Dự phòng bệnh gút tái phát, phòng ngừa cơn cấp của bệnh gút trong vài tháng đầu khi thiết lập chế độ điều trị bằng các thuốc hạ acid uric máu, các thuốc gây uric niệu (tăng đào thải acid uric.)
- Bệnh sốt chu kỳ.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG: Dùng theo chỉ định của bác sỹ.

Viên nén có chia vạch ở giữa nên có thể sử dụng liều 1/2 hoặc 3/2 viên.

Đợt gút cấp:

- Liều ban đầu: uống 1 viên
 - Sau đó cứ cách 2 giờ lại uống 1 viên cho đến khi hết đau hoặc bị nôn hay tiêu chảy.
- Tổng liều uống trong 1 đợt điều trị không quá 6 mg. Đợt điều trị sau phải cách đợt điều trị trước ít nhất 3 ngày. Dự phòng cho người bị gút phải phẫu thuật (ngay cả tiểu phẫu): ½ viên /lần, 3 lần/ngày trong 3 ngày trước và 3 ngày sau phẫu thuật.

Dự phòng viêm khớp gút tái phát: Uống ½ viên mỗi ngày, 3 - 4 lần mỗi tuần

Bệnh sốt chu kỳ:

- *Liều dùng cho người lớn:* Uống 1 - 2 viên/ngày chia thành nhiều lần. Nếu có rối loạn tiêu hóa, rút liều xuống ½ viên/ngày.
- *Liều dùng cho trẻ em:* Ở trẻ em, độ an toàn và hiệu quả chưa được xác định. Colchicin đã được đề dự phòng lâu dài ở trẻ em với liều như sau:
 - + Trẻ em dưới 5 tuổi: ½ viên/ngày
 - + Trẻ em từ 5 - 10 tuổi: 1 viên/ngày
 - + Trẻ em trên 10 tuổi: 1,5 viên /ngày

Đối với bệnh nhân suy thận:

- + Thanh thải creatinin > 50 ml/phút: uống ½ viên/lần, 2 lần mỗi ngày
- + Thanh thải creatinin 35 - 50 ml/phút: uống ½ viên/ngày
- + Thanh thải creatinin 10 - 34 ml/phút: uống ½ viên cách 2 - 3 ngày 1 lần
- + Thanh thải creatinin < 10 ml/phút: tránh dùng thuốc

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.
 - Bệnh nhân mắc đồng thời bệnh gan và thận.
 - Suy thận nặng, bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo.
 - Suy gan nặng.
 - Suy gan hoặc suy thận đang sử dụng chất ức chế P-glycoprotein hoặc CYP3A4.
 - Bệnh tim nặng hoặc loạn đông máu.
 - Bệnh đường tiêu hóa nặng.
 - Phụ nữ mang thai, trẻ em dưới 2 tuổi.
 - Cho phụ nữ có khả năng mang thai, trừ khi đang dùng biện pháp tránh thai hiệu quả
- TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:**

Các tác dụng không mong muốn được sắp xếp theo hệ cơ quan và tần suất gặp.

STT	Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
1	Máu và hệ bạch huyết	Ít gặp: 1/1000 <ADR< 1/100	Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu
		Rất hiếm gặp: ADR < 1/10.000	Giảm toàn thể huyết cầu: hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu.
2	Hệ thần kinh	Chưa đủ số liệu để đánh giá	Viêm dây thần kinh ngoại biên
3	Hệ tiêu hóa	Thường gặp (1/100 < ADR < 1/10)	Đau bụng, buồn nôn, nôn.
		Chưa đủ số liệu để đánh giá	Xuất huyết tiêu hóa
4	Gan, mật	Chưa đủ số liệu để đánh giá	Tổn thương gan
5	Da và mô dưới da	Hiếm gặp (1/10000 <ADR< 1/1000)	Phát ban

STT	Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
6	Cơ xương khớp và mô liên kết	Ít gặp: $1/1000 < \text{ADR} < 1/100$	Rối loạn thần kinh- cơ có hồi phục
		Rất hiếm gặp: $\text{ADR} < 1/10.000$	Tiêu cơ vân
7	Thận và hệ tiết niệu	Chưa đủ số liệu để đánh giá	Tổn thương thận
8	Hệ sinh sản và tuyến vú	Chưa đủ số liệu để đánh giá	Vô kinh, đau bụng kinh, giảm tinh trùng, vô tinh trùng (hồi phục sau khi điều trị).

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc

THẬN TRỌNG:

- Không dùng quá liều so với chỉ dẫn của bác sĩ do colchicin là một hoạt chất có độc tính cao.
- Colchicin có cửa sổ điều trị hẹp vì vậy cần dùng ngay thuốc nếu xuất hiện các triệu chứng ngộ độc sớm như: buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy.
- Định kỳ kiểm tra máu là cần thiết vì colchicin có thể gây ra ức chế tủy xương nặng và sự thay đổi công thức máu khi sử dụng colchicin có thể thay đổi từ từ hoặc đột ngột.
- Nếu bệnh nhân xuất hiện các dấu hiệu hoặc triệu chứng của rối loạn đông máu như: sốt, đau họng, chảy máu kéo dài... cần dừng ngay việc sử dụng colchicin và đánh giá các chỉ số huyết học cần được tiến hành.
- Thận trọng với người mắc bệnh tim, bệnh gan, thận, bệnh tiêu hóa hay bất thường về công thức máu. Bệnh nhân cao tuổi bị suy nhược dễ bị ngộ độc do tích tụ thuốc.
- Chỉ sử dụng Colchicin với các thuốc ức chế P-glycoprotein hoặc các thuốc ức chế trung bình, mạnh CYP3A4 ở bệnh nhân chức năng gan thận bình thường khi thật sự cần thiết. Khi sử dụng kết hợp cần được giám sát chặt chẽ.
- Bệnh nhân mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp về dung nạp fructose, galactose, chứng thiếu hụt lactase Lapp hay rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.
- Sản phẩm chứa tá dược màu Sunset yellow có thể gây ra các phản ứng dị ứng.

TƯƠNG TÁC THUỐC

- Thận trọng khi sử dụng đồng thời colchicin và cyclosporin. Tăng nồng độ cyclosporin trong máu, tăng độc tính trên thận đã được ghi nhận ở bệnh nhân ghép thận sử dụng đồng thời colchicin và cyclosporin. Các bằng chứng lâm sàng chỉ ra rằng, việc sử dụng đồng thời 2 dược chất này làm tăng rõ rệt các tác dụng không mong muốn như: tiêu chảy, tăng bilirubin trong máu, tăng nồng độ Creatinin trong huyết tương.

- Sử dụng đồng thời colchicin với các tác nhân ức chế mạnh CYP3A4 như: atazanavir, clarithromycin, itraconazole, ketoconazole...có thể làm tăng đáng kể nồng độ colchicin trong huyết tương, vì vậy tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ như: tiêu cơ vân... Vì vậy cần giám sát chặt chẽ khi sử dụng kết hợp colchicin với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4.
- Sử dụng đồng thời colchicin với các tác nhân ức chế P- glycoprotein như :cyclosporin, verapamil, quinidine...có thể làm tăng độc tính của colchicin. Vì vậy, chỉ kết hợp khi thật sự cần thiết và cần theo dõi chặt chẽ khi phải kết hợp.
- Tác dụng của colchicin bị giảm hoặc bất hoạt bởi các tác nhân acid hóa như: amonium chloride, acid ascorbic, acid phosphates. Ngược lại các tác nhân base hóa làm tăng tác dụng của colchicin.
- Colchicin có thể tăng đáp ứng của người bệnh với các thuốc giống thần kinh giao cảm như: adrenaline, dopamin... và thuốc ức chế thần kinh như: opiate, benzodiazepin...
- Dùng colchicin với rượu làm tăng nguy cơ xảy ra độc tính trên đường tiêu hóa và giảm hiệu quả dự phòng bệnh gút của colchicin do làm tăng nồng độ acid uric trong máu.
- Dùng colchicin với NSAID có thể làm tăng nguy cơ viêm loét đường tiêu hóa và xuất huyết. Dùng colchicin với phenylbutazon làm tăng nguy cơ giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và suy tủy.
- Dùng colchicin với thuốc chống ung thư làm giảm hiệu quả dự phòng bệnh gút do làm tăng nồng độ acid uric trong máu. Dùng Colchicin đồng thời với liệu pháp chiếu xạ làm tăng nguy cơ ức chế tủy xương.
- Dùng colchicin với thuốc gây loạn đông máu hoặc suy tủy như: thuốc ức chế men chuyển, thuốc chống viêm, amphotericin B làm tăng tác dụng phụ giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.
- Colchicin làm giảm hấp thu Vitamin B₁₂ do tác động lên niêm mạc ruột non. Sự hấp thu này có thể được phục hồi.
- Colchicin làm tăng tác dụng của các thuốc chống đông máu kháng Vitamin K, vì vậy tăng nguy cơ xuất huyết.
- Colchicin tăng tác dụng phụ trên cơ vân của các thuốc hạ lipid máu nhóm Fibrat và Statin, đặc biệt là tác dụng phụ tiêu cơ vân.
- Dùng colchicin với fluconazole làm tăng tác dụng không mong muốn của colchicin.
- Sử dụng đồng thời colchicin với các kháng sinh nhóm macrolid (như spiramycin), pristinamycin, các thuốc điều trị viêm gan C: Ombitasvir / Paritaprevir làm tăng tác dụng không mong muốn của colchicin, có thể gây tử vong. Do đó, cần chống chỉ định sự phối hợp thuốc này.

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ PHỤ NỮ CHO CON BÚ

- Tránh dùng Colchicin cho người mang thai
- Colchicin được đào thải qua sữa mẹ. 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 đi ngủ và cho con bú sau 8h.

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

Chưa có báo cáo về ảnh hưởng của thuốc đến đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên khả năng thuốc có thể gây chóng mặt và buồn ngủ cần được chú ý.

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ:

- Liều độc vào khoảng 10 mg. Liều gây tử vong khoảng 65 mg.
- Các triệu chứng ngộ độc xuất hiện sau khi uống thuốc từ 1- 8 giờ, trung bình là 3 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. Tổn thương thận dẫn đến thiếu niệu và đái máu. Gan to và các Transaminase sẽ 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 bị liệt thần kinh trung ương đi lên trong lúc bệnh nhân vẫn tỉnh táo.
- Tiên lượng khó khăn: Thường gây tử vong vào ngày thứ 2 hoặc 3 do rối loạn nước điện giải, suy hô hấp, trụy tim mạch và nhiễm khuẩn huyết.

*** Xử trí:**

Không có thuốc điều trị đặc hiệu cho ngộ độc và quá liều Colchicin. Mảnh Fab đặc hiệu của colchicin điều chế từ kháng huyết thanh dê đã được dùng để điều trị nhiễm độc nặng đe dọa tính mạng. Dùng 480 mg mảnh Fab đặc hiệu của colchicin cho một bệnh nhân sau khi uống colchicin liều 1 mg/kg, đã làm tăng 6 lần bài tiết colchicin qua nước tiểu. Nếu uống colchicin, trong vài giờ đầu có thể rửa dạ dày hoặc gây nôn. Có thể dùng than hoạt. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ: giảm đau bằng atropin, chống sốc, hỗ trợ hô hấp. Có thể dùng filgrastim để điều trị giảm huyết cầu toàn thể do nhiễm độc colchicin.

Lợi ích của thẩm phân máu, cưỡng bức lợi niệu, truyền lọc máu qua than hoạt hoặc thẩm phân màng bụng trong điều trị quá liều colchicin chưa được xác định.

BẢO QUẢN: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30⁰C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

**THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SĨ
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ**

CÔNG TY CỔ PHẦN TRAPHACO

75 Yên Ninh - Ba Đình - Hà Nội

Sản xuất tại : Ngõ 15, đường Ngọc Hồi – P. Hoàng Liệt – Q. Hoàng Mai - Hà Nội



19
TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Lỗ Minh Hùng

