

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Đề xa tầm tay trẻ em

Thành phần công thức cho 1 viên:

Thành phần hoạt chất:
Mỗi viên GOUTCOLCIN chứa 0,6 mg Colchicin.
Thành phần tá dược:
Natri starch glycolat, Lactose monohydrat, Colloidal silicon dioxide

Dạng bào chế: Viên nang cứng số 4, nắp màu cam thân màu vàng, bên trong chứa bột thuốc màu trắng ngà.

Chỉ định:

Goutcolcin được chỉ định cho điều trị:
Đợt cấp của bệnh gút.
Phòng tái phát viêm khớp do gút và điều trị dài ngày bệnh gút: Colchicin cần phối hợp với allopurinol hoặc một thuốc acid uric - niệu (như probenecid, sulfapyrazol) để làm giảm nồng độ urat trong huyết thanh. Liều dự phòng colchicin phải cho trước khi bắt đầu cho allopurinol hoặc liều pháp acid uric - niệu vì nồng độ urat huyết thanh thay đổi đột ngột có thể thúc đẩy đợt cấp. Sau khi nồng độ urat huyết tương đã giảm tới mức mong muốn và không xảy ra đợt cấp nữa 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).

Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng: Thuốc dùng đường uống, nên uống cả viên thuốc với một ly nước.

Liều dùng:

Liều dùng cho người lớn:

Đợt gút cấp: Liều ban đầu là 0,6 - 1,2 mg, sau đó cứ cách 1 giờ lại uống 0,6 mg hoặc cứ cách 2 giờ lại uống 1,2 mg cho đến khi hết đau hoặc bị nôn hay tiêu chảy. Tổng liều trung bình colchicin uống trong một đợt điều trị là 4 - 6 mg. Đau và sưng khớp thường giảm sau 12 giờ và thường hết hẳn sau khi dùng thuốc 48 - 72 giờ. Nếu uống lại thì đợt uống mới phải cách lần uống cũ 3 ngày nếu không thì colchicin có thể gây độc vì thuốc có thể tích tụ.

Dự phòng viêm khớp gút tái phát (bệnh nhân có 1 hoặc vài đợt cấp mỗi năm): Uống colchicin liên tục hàng ngày 0,6 mg/ngày, 3 - 4 lần mỗi tuần. Dự phòng cho người bị gút phải phẫu thuật (ngay cả tiểu phẫu): 0,6 mg/lần, 3 lần mỗi ngày trong 3 ngày trước và 3 ngày sau phẫu thuật.

Bệnh sốt chu kỳ (Sốt Địa trung hải có tính chất gia đình). Dự phòng lâu dài: Uống 1,2 mg/ngày chia thành nhiều liều nhỏ. Nếu có rối loạn tiêu hóa, rút liều xuống 0,6 mg/ngày. Ở trẻ em độ an toàn và hiệu quả chưa được xác định. Hàm lượng 0,6 mg của Goutcolcin không phù hợp để phân liều cho trẻ em.

Liều lượng ở người suy thận và suy gan: Vì thành phần colchicin bị giảm và thời gian bán thải tăng ở người suy thận, phải thận trọng khi dùng thuốc ở người có biểu hiện sớm tổn thương thận.

Đối với người có thành phần creatinin vượt quá 50 ml/phút, có thể uống 0,6 mg/lần, 2 lần mỗi ngày.

Nếu thành phần creatinin 35 - 50 ml/phút, có thể uống 0,6 mg/ngày.

Nếu thành phần creatinin 10 - 34 ml/phút, có thể uống 0,6 mg cách 2 - 3 ngày 1 lần.

Phải tránh dùng thuốc khi thành phần creatinin < 10 ml/phút.

Colchicin thường không được dùng cho người bệnh làm thâm phân máu.

Một số lý do đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng thuốc:

Không có yếu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

Chống chỉ định:

Mẫn cảm với colchicin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Suy thận nặng.

Suy gan nặng.

Bệnh đường tiêu hóa nặng.

Bệnh tim nặng hoặc loạn động máu.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Khi dùng để điều trị đợt gút cấp: Phải thận trọng ở người suy thận hoặc suy gan.

Thận trọng với người mắc bệnh tim, bệnh gan, thận hay bệnh tiêu hóa.

Bệnh nhân cao tuổi bị suy nhược dễ bị ngộ độc do tích tụ thuốc.

Khi điều trị lâu dài colchicin, phải định kỳ kiểm tra máu. Ngoài ra, định lượng nồng độ creatinin kinase huyết thanh (CK, creatin phosphokinase, CPK) ít nhất 6 tháng một lần ở người suy thận (thành phần creatinin ≤ 50 ml/phút) vì những bệnh nhân này có tăng nguy cơ bị bệnh cơ và suy tủy.

Thuốc này có chứa lactose. Bệnh nhân mắc các rối loạn chuyển hóa di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, chứng thiếu hụt lactase Lapp hoặc rối loạn hấp thu glucose - galactose không nên sử dụng thuốc này.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Thời kỳ mang thai: Tránh dùng colchicin cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú: Colchicin đào thải qua sữa mẹ. Người ta chưa thấy trẻ bị ngộ độc do dùng sữa nhưng nên tránh sử dụng colchicin ở phụ nữ đang cho con bú. Nếu cần dùng thuốc thì 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.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Chưa có nghiên cứu nào về ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:**Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác:**

Colchicin là cơ chất cho cả CYP3A4 và protein vận chuyển P-gp. Khi có mặt chất ức chế CYP3A4 hoặc P-gp, nồng độ colchicin trong máu tăng lên. Độc tính, kể cả các trường hợp tử vong, đã được báo cáo trong lúc sử dụng đồng thời các chất ức chế CYP3A4 hoặc P-gp như macrolid (clarithromycin và erythromycin), ciclosporin, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, chất ức chế protease HIV, thuốc chặn kênh calci (verapamil và diltiazem) và disulfiram.

Chống chỉ định sử dụng colchicin cho các bệnh nhân suy gan hoặc thận đang sử dụng một chất ức chế P-gp (ví dụ: Ciclosporin, verapamil hoặc quinidin) hoặc chất ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ: Ritonavir, atazanavir, indinavir, clarithromycin, telithromycin, itraconazol hoặc ketoconazol).

Việc giảm liều colchicin hoặc ngừng điều trị bằng colchicin được khuyến cáo ở những bệnh nhân có chức năng thận hoặc gan bình thường nếu đang điều trị với thuốc ức chế P-gp hoặc cần thiết phải dùng thuốc ức chế CYP3A4 trung bình hoặc mạnh. Nên giảm liều colchicin 4 lần khi phối hợp với thuốc ức chế P-gp và/hoặc thuốc ức chế CYP3A4 mạnh. Giảm liều colchicin 2 lần khi dùng chung với thuốc ức chế CYP3A4 trung bình.

Theo bản chất của các tác dụng phụ, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời các tác dụng ảnh hưởng lên công thức máu hoặc có tác dụng bất lợi lên chức năng gan và/hoặc thận.

Ngoài ra, các chất như cimetidin và tolbutamid làm giảm chuyển hóa của colchicin và vì thế nồng độ colchicin trong huyết tương tăng lên.

Nước ép bưởi chùm có thể làm tăng nồng độ colchicin huyết tương. Vì thế không nên uống nước ép bưởi chùm chung với colchicin.

Chức năng của màng nhầy ruột bị thay đổi có thể gây ra kém hấp thu có hồi phục cyanocobalamin (vitamin B12).

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:



Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm

27 Nguyễn Thái Học, P. Mỹ Bình, TP. Long Xuyên, An Giang

Sản xuất tại: Chi nhánh Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm - Nhà máy sản xuất Dược phẩm Agimexpharm

Đường Võ Trung Phụng, Khóm Thạnh An, P. Mỹ Thới, TP. Long Xuyên, An Giang

ĐT: 0296.3857300 Fax: 0296.3857301

Nguy cơ đau cơ và tiêu cơ vân gia tăng khi dùng kết hợp colchicin với các statin, fibrat, ciclosporin hoặc digoxin.

Tương kỵ của thuốc:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

Tác dụng không mong muốn:

Các phản ứng có hại được phân nhóm theo tần suất: Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1.000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1.000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10.000); không thể ước lượng tần suất được liệt kê "Chưa rõ tần suất".

Thường gặp

Buồn nôn, nôn, đau bụng.

Với liều cao: Tiêu chảy nặng, chảy máu dạ dày - ruột, nổi ban, tổn thương thận.

Ít gặp

Viêm thần kinh ngoại biên, rụng tóc, rối loạn về máu (trị liệu dài ngày), giảm tinh trùng (hồi phục được).

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:

Quá liều: Nhiễm độc có thể xảy ra khi dùng liều cao lặp lại nhiều lần hoặc dùng 1 lần.

Từ 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 uống khoảng 65 mg. Ngộ độc colchicin chủ yếu là do ý đồ tự tử. Ngộ độc 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 da, đau khớp, hạ calci huyết, sốt, phát ban, kể cả ban như sốt hồng ban, sau đó là mất nước dần dần thiếu niệu. Tổn thương thận dẫn đến thiếu niệu và đái 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 nhận biết được. 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 cho ngộ độc colchicin. Nếu uống colchicin, trong vài giờ đầu, có thể rửa dạ dày hoặc gây nôn. Có thể cho than hoạt. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ: Giảm đau bụng bằng atropin, chống sốc, hỗ trợ hô hấp. Có thể dùng filgrastim để điều trị giảm huyết cầu toàn thể do nhiễm độc colchicin. Thẩm phân máu, gây lợi niệu, truyền lọc máu qua than hoạt hoặc thẩm phân màng bụng trong điều trị quá liều colchicin chưa được xác định.

Đặc tính dược lý học:

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị gout.

Mã ATC: M04AC01.

Colchicin, một dẫn chất của phenanthren, lấy được từ cây *Colchicum* (cây Bà chó). Tác dụng dược lý chính của colchicin là chống bệnh gút. Thuốc có tác dụng chống viêm yếu và không có tác dụng giảm đau. Thuốc không có tác dụng bài tiết acid uric qua nước tiểu, không có tác dụng đối với nồng độ, tính hòa tan hoặc gắn vào protein huyết thanh của urat trong huyết thanh. Tuy cơ chế tác dụng chống bệnh gút của colchicin chưa được biết đầy đủ, thuốc làm giảm đáp ứng viêm đối với nồng độ các tinh thể mononatri urat lên các mô của khớp, có thể bằng cách ức chế chuyển hóa, di chuyển, hòa ứng động của bạch cầu đa nhân và/hoặc các chức năng của các bạch cầu khác. Colchicin cũng ngăn cản natri urat lắng đọng bằng cách trực tiếp làm bạch cầu đa nhân giảm sản xuất acid lactic và làm giảm sự bào mòn gián tiếp giảm tạo acid (tính acid tạo thuận lợi cho các vị tinh thể urat lắng đọng). Khi uống colchicin trong vòng vài giờ đầu đợt gút cấp, trên 90% người bệnh đáp ứng tốt; nếu uống muộn hơn, sau 24 giờ, chỉ 75% người bệnh đáp ứng tốt. Tuy vậy, colchicin được coi là thuốc dùng hàng thủ trị, vì dễ gây độc khi dùng liều cao, nên có thể dùng để điều trị đợt gút cấp khi bệnh nhân không đáp ứng hoặc không dung nạp được các thuốc chống viêm không steroid như indometacin, ibuprofen, naproxen.

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 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 hiệu ứng kém hấp thu hồi phục được như giảm hấp thu cyanocobalamin (vitamin B₁₂), mề, natri, kali, nitor, 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.

Đặc tính dược động học:

Hấp thu: Colchicin được hấp thu nhanh chóng và hầu như hoàn toàn sau khi uống. Thông thường nồng độ huyết tương đạt tối đa sau 30 đến 120 phút. 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 từ tim, cơ xương, và não. Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương khoảng 30%. 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 nanogram/ml.

Chuyển hóa: Colchicin bị khử acetyl một phần ở gan và cũng bị chuyển hóa chậm ở các mô khác.

Thời kỳ: Thời gian bán thải cuối cùng là 3 - 10 giờ. Colchicin và các chất chuyển hóa thì 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 thời gian bán thải của thuốc trong huyết tương kéo dài hơn.

Quy định đóng gói:

Hộp 3, 6, 10 vỉ x 10 viên nang cứng.

Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản: Để ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm và ánh sáng.

Hạn dùng của thuốc: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

This medicine is available only with a doctor's prescription
Read carefully the instructions before use
Keep out of reach of children

Formula for 1 hard capsule:

Active ingredient:
Each GOUTCOLCIN hard capsule contains 0.6 mg Colchicine.
Excipients:
Sodium starch glycolate, Lactose monohydrate, Colloidal silicon dioxide.

Pharmaceutical dosage form:

Size 4, hard capsules with orange cap and yellow body, filled with off-white powder.

Indications:

GOUTCOLCIN is indicated for the treatment:
Acute gout attack.
Prevention of recurrent gouty arthritis and long term treatment of gout: Colchicine should be combined with allopurinol or uricosuric drugs (such as probenecid, sulfinpyrazone) to decrease serum urate concentrations. Prophylactic doses of colchicine should be given before initiation of allopurinol or uricosurics because sudden changes in serum urate concentrations may precipitate acute gout flare. After plasma urate concentration is reduced to the desired level, and acute gout flares have not occurred for 3 - 6 months, colchicine may be discontinued and use urate-lowering agents alone. Colchicine is often used in combination with probenecid for prophylactic treatment of chronic gout.
Familial Mediterranean fever (periodic fever).

Administration, dosage:

Administration: For oral use, GOUTCOLCIN hard capsule should be swallowed whole with a glass of water.

Dosage:

Adults:

Acute *gout* attack: Initial dose is 0.6 to 1.2 mg, thereafter 0.6 mg every 1 hour or 1.2 mg every 2 hours until the pain is relieved or diarrhea or vomiting develops. The total dose given in an acute attack ranges from 4 to 6 mg. Articular pain and swelling usually decrease within 12 hours and are usually gone in 48 to 72 hours. If the therapy is to be repeated again, the new therapy must be 3 days away from the old one, otherwise accumulation of colchicine may occur, resulting in increased potential for toxicity.

Prophylaxis of recurrent gouty arthritis (patients with one or more episodes of acute gout attacks per year): Colchicine is usually taken with a dose of 0.6 mg per day, 3 - 4 times every week. Prophylaxis for patient with gout scheduled to undergo surgery (even minor surgery): 0.6 mg once, three times daily for 3 days before and 3 days after surgery. Periodic fever (familial Mediterranean fever). Long-term prophylaxis: 1.2 mg daily divided into multiple small doses. If a gastrointestinal disorder occurs, the dose is decreased to 0.6 mg daily. In children, safety and efficacy have not been established. GOUTCOLCIN 0.6 mg is not suitable for children.

Renal and liver failure: Since colchicine clearance is reduced and half-life is increased in patients with renal impairment, caution should be used in people with early signs of kidney injury.

In patients with creatinine clearance > 50 ml/min: 0.6 mg twice daily can be taken.

Creatinine clearance 35 to 50 ml/min: 0.6 mg daily can be taken.

Creatinine clearance 10 to 34 ml/min: 0.6 mg once can be taken every 2 - 3 days.

Colchicine should be avoided in patients with creatinine clearance less than 10 ml/min.

Colchicine is not usually used in hemodialysis patients.

Some special attention on the handling of the medicine before and after use:

There are no special requirements for handling this medicine after use.

Contraindications:

Hypersensitivity to colchicine or any of excipients.
Severe renal impairment.
Severe hepatic impairment.
Severe gastrointestinal disease.
Severe heart disease or blood coagulant disorders.

Warnings and precautions for use:

Colchicine should be administered with caution in patients with renal or hepatic impairment when it is used to treat acute gout.

Colchicine should be used with caution in patients with cardiac, hepatic, renal, or gastrointestinal disease.

Elderly and asthenic patients should use colchicine cautiously because poisoning can easily occur due to accumulation of the medicine.

Patients should be monitored with periodic blood counts during long-term therapy. In addition, serum creatine kinase (CK, creatine phosphokinase, CPK) levels should be measured at least once every 6 months in patients with renal impairment (creatinine clearance ≤ 50 ml/min) as these patients are at increased risk of myopathy and marrow failure.

This medicinal product contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

Pregnancy and lactation:

Pregnancy: Colchicine should be avoided during pregnancy.

Lactation: Colchicine is excreted into breast milk. Children poisoned by colchicine-contaminated milk have not been observed; therefore, use of colchicine is contraindicated in women who are breastfeeding. If colchicine is required, high levels of colchicine in breastmilk can be avoided by taking the drug at bedtime and waiting 8 hours to breastfeed.

Effects on ability to drive, operate machines:

No studies are available regarding the influence of colchicine on the ability to drive and use machines.

Interactions, incompatibilities of medicine:

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction:

Colchicine is a substrate for both CYP3A4 and the transport protein P-gp. In the presence of CYP3A4 or P-gp inhibitors, the concentrations of colchicine in the blood increase. Toxicity, including fatal cases, have been reported during concurrent use of CYP3A4 or P-gp inhibitors such as macrolides (clarithromycin and erythromycin), ciclosporin, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, HIV protease inhibitors, calcium channel blockers (verapamil and diltiazem) and disulfiram.

Colchicine is contraindicated in patients with renal or hepatic impairment who are taking a P-gp inhibitor (e.g. Ciclosporin, verapamil or quinidine) or a strong CYP3A4 inhibitor (e.g. Ritonavir, atazanavir, indinavir, clarithromycin, telithromycin, itraconazole or ketoconazole).

A reduction in colchicine dosage or an interruption of colchicine treatment is recommended in patients with normal renal or hepatic function if treatment with a P-gp inhibitor or moderate or strong CYP3A4 inhibitors are required if necessary. A 4-fold reduction in colchicine dosage is recommended when co-administered with a P-gp inhibitor and/or a strong CYP3A4 inhibitor. A 2-fold reduction in colchicine dosage is recommended when co-administered with a moderate CYP3A4 inhibitor.

Given the nature of the side effects, caution is advised with concomitant administration of drugs that can affect the blood count or have a negative effect on hepatic and/or renal function.

In addition, substances such as cimetidine and tolbutamide reduce metabolism of colchicine and thus plasma levels of colchicine increase.

Grapefruit juice may increase plasma levels of colchicine. Grapefruit juice should therefore not be taken together with colchicine.

Reversible malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B₁₂) may be induced by an altered function of the intestinal mucosa.

The risk of myopathy and rhabdomyolysis is increased by a combination of colchicine with statins, fibrates, ciclosporin or digoxin.

Incompatibilities:

Because there are no studies of drug incompatibility, do not mix this drug with other drugs.

Undesirable effects:

Adverse reactions are ranked according to frequency: Very common (ADR ≥ 1/10), common (1/100 ≤ ADR < 1/10), uncommon (1/1,000 ≤ ADR < 1/100), rare (1/10,000 ≤ ADR < 1/1,000), very rare (ADR < 1/10,000); can not be estimated from the available data "Not known".

Common

Nausea, vomiting, abdominal pain.

Larger doses may cause profuse diarrhoea, gastrointestinal haemorrhage, skin rashes, renal damage.

Uncommon

Peripheral neuritis, loss of hair, blood disorders (prolonged treatment), reversible azoospermia.

Guidelines for ADR management:

After oral administration, the most common side effects are nausea, abdominal pain, vomiting and diarrhea. Discontinue colchicine if these digestive disorders occur because they are early warning signs of potentially more severe poisoning. Therapy is only continued when all symptoms disappear, usually after 24 - 48 hours. Anti-diarrheal drugs or drugs slowing down peristalsis may be used for the treatment of diarrhea due to colchicine. Long-term treatment: Patients should be monitored regularly to determine whether adverse events occur or not, blood cell counts and white blood cell count should be controlled regularly.

The occurrence of side effects must be considered as the first signs of intoxication. Discontinue colchicine or decrease the dosage.

Overdose and management:

Overdose: Poisoning may occur after single or repeated high doses of colchicine. Death occurred at a low dose of 7 mg, although some patients survived with much higher doses. Toxic dose is about 10 mg. Fatal dose in human is approximately 65 mg. Colchicine poisoning is mainly due to suicidal intentions. Poisoning is very serious and has a high fatality rate (30%).

The symptoms of poisoning occur 1 to 8 hours after oral administration: Severe and diffuse abdominal pain, vomiting, intestinal paralysis, diarrhea that may be profuse, bloody. In addition, there may be gastritis, joint pain, hypocalcaemia, fever, rash, including erythematous rash, followed by dehydration leading to oliguria. Kidney damage resulting in oliguria and haematuria. Enlarged liver and elevated high transaminase. Severely damaged vessel causing shock and cardiovascular collapse. Blood disorders (leukocytosis followed by leukopenia and thrombocytopenia due to bone marrow depression), rapid breathing, hair loss (on the 10th day). Severe muscle weakness may occur and ascending paralysis of the central nervous system may develop while the patient remains conscious. Death usually occurs on the second or the third day due to disorders of water- electrolytes, respiratory depression, cardiovascular collapse and septicemia.

Management: There is no specific antidote for colchicine poisoning. If colchicine is taken in the first few hours, gastric lavage or induction of emesis can be given. Oral activated charcoal can be taken. Symptomatic and supportive treatment: Reducing abdominal pain with atropine, preventing shock from occurring, respiratory support. Filgrastim may be used for the treatment of pancytopenia due to colchicine poisoning. Haemodialysis, diuretics, blood filtration transfusion via activated charcoal or peritoneal dialysis in colchicine overdose have not been identified.

Pharmacodynamics:

Pharmacotherapeutic group: Antigout preparations.

ATC code: M04AC01

Colchicine, a derivative of phenanthrene, is derived from various species of Colchicum.

The main pharmacological action of colchicine is to prevent gout attack. It has a mild anti-inflammatory effect and has no analgesic effect. The drug has no effect on urinary uric acid excretion, has no effect on the concentrations, solubility or binding to serum proteins of serum urate. Although the mechanism of action of colchicine in the treatment of gout is not clearly understood, colchicine reduces the inflammatory response to the deposition of monosodium urate crystals on the tissues of the joints, possibly by inhibiting the metabolism, migration, and chemotaxis of the polymorphonuclear leukocytes and/or other functions of other white blood cells. Colchicine also prevents sodium urate deposition by directly acting on polymorphonuclear leukocytes to decrease the production of lactic acid and diminish phagocytosis, indirectly resulting in reduction of acid production (acidity facilitates urate deposition). About 75% of patients with acute gout respond rapidly (after 24 hours) and objectively to colchicine therapy. If treatment is initiated within a few hours after the onset of the attack, however, the response rate can be increased to more than 90%. Colchicine, however, is considered to be the second option due to its toxicity at high doses; therefore, colchicine should be used to treat acute gout if the patient is unresponsive or intolerant of nonsteroidal anti-inflammatory drugs such as indomethacin, ibuprofen, naproxen.

Anti-mitotic effect: Colchicine inhibits metaphase - to - anaphase transition of the cell division process by acting on the spindle and the gel - sol transformation. The gel - sol transformation in the undifferentiated cells are also inhibited.

Anti-mitotic effects of colchicine induces harmful effects on the proliferative tissues such as bone marrow, skin and hair.

Other effects: *In vitro*, colchicine inhibits secretion of amyloid A protein, a protein synthesized by hepatocellular cells and a major component of amyloidosis of familial Mediterranean fever.

Oral colchicine may reduce the absorption of vitamin B₁₂, fat, sodium, potassium, nitrogen, xylose and positively transported sugar leading to reduced serum cholesterol and carotene concentrations. These effects are due to the activity of colchicine on ileal mucosa. Colchicine reduces the activity of lactic dehydrogenase and increases the activity of the lysosomal enzyme of the intestinal mucosa. In addition, colchicine also reduces the body temperature, inhibits the respiratory center, constricts blood vessels causing increased blood pressure via stimulation of vasomotor centres.

Pharmacokinetics:

Absorption: Colchicine is rapidly and completely absorbed after oral administration. Peak plasma concentration usually occurs after 30 to 120 minutes. Colchicine is absorbed from the gastrointestinal tract and partially metabolized in the liver. The drug and metabolites re-enter the intestinal tract through biliary secretions and non-metabolized drug is absorbed from the intestine (enterohepatic circulation). The plasma concentrations of colchicine decrease 1 to 2 hours after ingestion and then increase again, possibly due to reabsorption of unchanged drug.

Distribution: After reabsorption, colchicine is rapidly excreted from plasma and distributed into tissues. Colchicine accumulates in leucocytes. The drug and metabolites are also distributed to other tissues including kidneys, liver, spleen and intestine, except heart, skeletal muscle, and brain. The drug is excreted into breast milk and if given long-term doses of 1 to 1.5 mg/day, the peak concentration of the drug in breast milk is similar to that in serum and ranges from 1.9 to 8.6 nanograms/ml.

Metabolism: Colchicine is partially acetylated in the liver and slowly metabolized in other tissues.

Elimination: The elimination half-life is approximately 3 - 10 hours. Colchicine and its metabolites are excreted in the faeces, small amount in the urine. Colchicine as unchanged drug or metabolites is excreted little or is not excreted in the urine in patients with severe renal impairment, resulting in longer half-life of the drug.

Presentation: Box of 3 blisters, 6 blisters, 10 blisters x 10 hard capsules.

Storage conditions, shelf - life, quality specification of the medicine:

Storage conditions: Protect from humidity and light, below 30°C.

Shelf - life: 24 months from the manufacturing date.

Specification: In house.

Name, address of manufacturer:



Agimexpharm Pharmaceutical Joint Stock Company
27 Nguyen Thai Hoc Street, My Binh Ward, Long Xuyen City, An Giang Province, Vietnam
Manufactured by: **Branch of Agimexpharm Pharmaceutical JSC. - Agimexpharm Pharmaceutical Factory**
Vu Trong Phung Street, Thanh An Hamlet, My Thoi Ward, Long Xuyen City, An Giang Province, Vietnam
Telephone: (+84) 296 3857300 Fax: (+84) 296 3857301