

ข้อมูลยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์

ยาคอลชิซิน ชนิดเม็ด

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ (Name of the Medicinal Product)

<ชื่อการค้าภาษาไทย> <ข้อมูลบริษัทยา>

2. ส่วนประกอบและปริมาณตัวยาสําคัญ (Qualitative and Quantitative Composition)

ใน 1 เม็ด ประกอบด้วยคอลชิซิน (colchicine) 0.6 มิลลิกรัม

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Form)

<รูปแบบยา> <ลักษณะภายนอกที่เห็นได้ด้วยตาเปล่า> <ข้อมูลบริษัทยา>

4. คุณสมบัติทางคลินิก (Clinical Particulars)

4.1 ข้อบ่งใช้ (Therapeutic Indication)

ก. ข้อบ่งใช้มาตรฐานของยาคอลชิซิน

- ป้องกันและรักษาโรคเก๊าต์ในผู้ใหญ่
- ลดการปวดในโรคเก๊าต์แบบเฉียบพลัน
- ใช้ป้องกันอาการของโรคเก๊าต์ระยะสั้นระหว่างการเริ่มต้นรักษาด้วย allopurinol และยาลดระดับกรดยูริก
- ใช้รักษาโรค familial Mediterranean fever (FMF) ในผู้ใหญ่ และในเด็กอายุ 4 ปีหรือมากกว่า
- ใช้ป้องกันโรค familial Mediterranean fever (การกลับเป็นซ้ำของ polyserositis)

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา (Posology and method of administration)

4.2.1 ขนาดยาที่แนะนำ (Recommended dose)

- รักษาอาการปวดเก๊าต์เฉียบพลันในผู้ใหญ่ (อายุมากกว่า 18 ปี) แนะนำให้ใช้ยาคอลชิซิน 1.2 มิลลิกรัม เมื่อมีอาการ และตามด้วย 0.6 มิลลิกรัม ในอีก 1 ชั่วโมงต่อมา (ขนาดยาสูงสุดคือ 1.8 มิลลิกรัม ใน 1 ชั่วโมง)

การได้รับยาขนาดสูงมากกว่าที่แนะนำไม่ทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาเพิ่มขึ้น

กรณีมีการใช้ยาคอลชิซินเพื่อป้องกันอยู่ก่อนแล้ว ต้องรอ 12 ชั่วโมงก่อนที่จะได้รับยาอีกครั้งสำหรับการป้องกัน และไม่ใช้ยาซ้ำภายใน 3 วัน

- **ป้องกันโรคเก๊าต์ในผู้ใหญ่** ใช้ยาโคลชิซิน 0.6 มิลลิกรัม 1 หรือ 2 ครั้งต่อวัน (ขนาดยาสูงสุด 1.2 มิลลิกรัม/วัน)
- **รักษาโรค familial Mediterranean fever (FMF) ในผู้ใหญ่** ใช้ยาโคลชิซิน 1.2 -2.4 มิลลิกรัมต่อวัน โดยการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นครั้งละ 0.3 มิลลิกรัม/วัน การเพิ่มขนาดยาขึ้นกับประสิทธิผลหรือผลข้างเคียง ขนาดยาที่ใช้สูงสุด 2.4 มิลลิกรัม/วัน ถ้าเกิดผลข้างเคียงจากยาที่ไม่สามารถทนได้ ให้ลดขนาดยาครั้งละ 0.3 มิลลิกรัม/วัน
- **รักษาโรค familial Mediterranean fever (FMF) ในเด็ก**
 - เด็กอายุ 4-6 ปี : ใช้ขนาด 0.3-1.8 มิลลิกรัม/วัน แบ่งให้ 1-2 ครั้ง
 - เด็ก 6-12 ปี : ใช้ขนาด 0.9-1.8 มิลลิกรัม/วัน แบ่งให้ 1-2 ครั้ง
 - วัยรุ่นอายุมากกว่า 12 ปี : ใช้ขนาดยาเดียวกับผู้ใหญ่ 1.2-2.4 มิลลิกรัม/วัน แบ่งให้ 1-2 ครั้ง

การปรับขนาดยา ให้เพิ่มหรือลดขนาดยา 0.3 มิลลิกรัม/วัน การเพิ่มขนาดยาขึ้นกับประสิทธิผลหรือผลข้างเคียง ขนาดยาสูงสุด 2.4 มิลลิกรัม/วัน
- **ในผู้ใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยยาที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ไซโตโครมพี 3A4 (CYP3A4) หรือ ยาที่มีผลยับยั้งระบบการขนส่งยาผ่านพีไกลโคโปรตีน (p-glycoprotein transport system) รวมถึงผู้ที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาดังกล่าวมาก่อนภายใน 14 วันก่อนได้รับยาโคลชิซิน**
การรักษาอาการปวดเก๊าต์เฉียบพลัน
 - กรณีได้รับ strong CYP3A4 inhibitors : ใช้ขนาดยาโคลชิซิน 0.6 มิลลิกรัม และตามด้วย 0.3 มิลลิกรัม ในอีก 1 ชั่วโมงต่อมา และไม่ใช้ยาซ้ำใน 3 วัน
 - กรณีได้รับ moderate CYP3A4 inhibitors : ใช้ขนาดยาโคลชิซิน 1.2 มิลลิกรัม ครั้งเดียว และไม่ใช้ยาซ้ำใน 3 วัน
 - กรณีได้รับ p-glycoprotein inhibitors : ใช้ขนาดยาโคลชิซิน 0.6 มิลลิกรัม ครั้งเดียว และไม่ใช้ยาซ้ำใน 3 วันการป้องกันโรคเก๊าต์
 - กรณีได้รับ strong CYP3A4 inhibitors : ใช้ขนาดยาโคลชิซิน 0.3 มิลลิกรัม วันเว้นวัน จนถึง 0.3 มิลลิกรัม วันละครึ่ง
 - กรณีได้รับ moderate CYP3A4 inhibitors : ใช้ขนาดยาโคลชิซิน 0.3 มิลลิกรัม วันละครึ่ง จนถึง 0.6 มิลลิกรัม วันละครึ่ง
 - กรณีได้รับ p-glycoprotein inhibitors : ใช้ขนาดยาโคลชิซิน 0.3 มิลลิกรัม วันเว้นวัน จนถึง 0.3 มิลลิกรัม วันละครึ่งการรักษาโรค familial Mediterranean fever
 - กรณีได้รับ strong CYP3A4 inhibitors : ใช้ขนาดยาโคลชิซินได้สูงสุด 0.6 มิลลิกรัมต่อวัน

กรณีได้รับ moderate CYP3A4 inhibitors : ใช้ขนาดยาโคลชิซินได้สูงสุด 1.2 มิลลิกรัมต่อวัน

กรณีได้รับ p-glycoprotein inhibitors : ใช้ขนาดยาโคลชิซินได้สูงสุด 0.6 มิลลิกรัมต่อวัน

- **ผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง**

ควรระวังการใช้ยาโคลชิซินร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 หรือยาที่ยับยั้ง p-glycoprotein ในผู้ป่วยตับบกพร่อง การรักษาโรคเก๊าต์เฉียบพลัน

ผู้ป่วยตับบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา แต่ควรได้รับการติดตามผลข้างเคียง ในกรณีผู้ป่วยตับบกพร่องรุนแรง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา แต่ให้เว้นระยะห่างในการให้ยา โดยไม่ใช้ยาซ้ำใน 2 สัปดาห์

การป้องกันโรคเก๊าต์

ผู้ป่วยตับบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา แต่ควรได้รับการติดตามผลข้างเคียง ในกรณีผู้ป่วยตับบกพร่องรุนแรง ควรพิจารณาลดขนาดยา หรือเลือกรักษาด้วยยาอื่น

familial Mediterranean fever

ผู้ป่วยตับบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา แต่ควรได้รับการติดตามผลข้างเคียง ในกรณีผู้ป่วยตับบกพร่องรุนแรง ควรพิจารณาลดขนาดยา

- **ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง**

ควรระวังการใช้ยาโคลชิซินร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 หรือยาที่ยับยั้ง p-glycoprotein ในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ไม่แนะนำให้ใช้โคลชิซินในการรักษาเก๊าต์ในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง เด็ก

ไตบกพร่องปานกลาง (Cl_{Cr} 10-50 มิลลิลิตร/นาที) : ให้ลดขนาดยา

ไตบกพร่องรุนแรง (Cl_{Cr} <10 มิลลิลิตร/นาที) : ให้ลดขนาดยาลงเหลือ 50% หรือพิจารณาหยุดการรักษา โดยขนาดยาสูงสุด คือ 1 มิลลิกรัม/วัน

ผู้ใหญ่

familial Mediterranean fever

ผู้ที่ไตบกพร่องปานกลาง (Cl_{Cr} 30-80 มิลลิลิตร/นาที) : ให้ติดตามผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิด และปรับขนาดยาเมื่อจำเป็น

ผู้ที่ไตบกพร่องรุนแรง (Cl_{Cr} น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที) : ขนาดยาเริ่มต้น 0.3 มิลลิกรัม/วัน ควรระวังถ้าเพิ่มขนาดยา โดยติดตามผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิด

ผู้ที่ฟอกเลือดโดยการล้างไต : ขนาดยาเริ่มต้น 0.3 มิลลิกรัม/วัน สามารถเพิ่มขนาดยาโดยติดตามผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิด ไม่สามารถขจัดยาออกด้วย dialysis ได้

การป้องกันเก๊าต์

ผู้ที่ไตบกพร่องปานกลาง (Cl_{cr} 30-80 มิลลิลิตร/นาที) : ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา และติดตามผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิด

ผู้ที่ไตบกพร่องรุนแรง (Cl_{cr} น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที): ขนาดยา 0.3 มิลลิกรัม/วัน ควรระวังถ้าเพิ่มขนาดยา โดยติดตามผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิด

ผู้ที่ฟอกเลือดโดยการล้างไต: ขนาดยา 0.3 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 2 ครั้ง และติดตามผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิด

การรักษาเก๊าต์เฉียบพลัน

ผู้ที่ไตบกพร่องปานกลาง (Cl_{cr} 30-80 มิลลิลิตร/นาที): ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา และติดตามผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิด

ผู้ที่ไตบกพร่องรุนแรง (Cl_{cr} น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที): อาจพิจารณาปรับขนาดยา และให้เว้นระยะห่างในการให้ยา โดยไม่ใช้ยาซ้ำใน 2 สัปดาห์

ผู้ที่ฟอกเลือดโดยการล้างไต⁴ : ขนาดยา 0.6 มิลลิกรัม ครั้งเดียว และให้ยาซ้ำได้หลังจากนี้อย่างน้อย 2 สัปดาห์

- ไม่แนะนำให้ใช้ยาคอลชิซินในการรักษาเก๊าต์เฉียบพลันในผู้ป่วยไตบกพร่องที่ได้รับยาคอลชิซินอยู่แล้วสำหรับป้องกันโรคเก๊าต์
 - ในผู้ป่วยไตบกพร่องรุนแรง แนะนำขนาดยาเริ่มต้นในการป้องกันอาการปวดเก๊าต์กำเริบคือ 0.3 มิลลิกรัม/วัน และติดตามอย่างใกล้ชิดถ้าเพิ่มขนาดยา
 - เมื่อใช้คอลชิซินในการรักษาโรคเก๊าต์เฉียบพลันในผู้ป่วยไตบกพร่องรุนแรง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา แต่ไม่ควรให้ซ้ำใน 2 สัปดาห์ ควรพิจารณาให้การรักษาด้วยยาอื่นในผู้ป่วยไตบกพร่องรุนแรงเมื่อต้องให้ยาซ้ำ
- ในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไต ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้สำหรับป้องกันอาการกำเริบของโรคเก๊าต์เฉียบพลัน คือ 0.3 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 2 ครั้ง และติดตามผลอย่างใกล้ชิด หากมีอาการกำเริบขึ้นให้ขนาดยา 0.6 มิลลิกรัมทันทีที่มีอาการ แต่ไม่ควรให้ยาซ้ำอีกภายใน 2 สัปดาห์

4.2.2 วิธีการบริหารยา (Mode of Administration)

รับประทานยาคอลชิซินพร้อมอาหารเพื่อลดการระคายเคืองทางเดินอาหาร

4.3 ข้อห้ามใช้ (Contraindication)

- ห้ามใช้คอลชิซินกับผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงของโรคในทางเดินอาหาร, ไต, ตับ หรือโรคหัวใจ
- ห้ามใช้คอลชิซินในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง ร่วมกับ มีการทำงานของไตบกพร่อง ในผู้ป่วยคนเดียว
- ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่แพ้ยาคอลชิซิน หรือสารประกอบอื่นในสูตรตำรับ

- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง ห้ามใช้ยาโคลชิซินร่วมกับยาที่ยับยั้ง P-glycoprotein หรือ ยาที่มีฤทธิ์แรงในการยับยั้ง CYP3A4 (strong CYP3A4 inhibitors)
- หลีกเลี่ยงการใช้ยาโคลชิซินร่วมกับยา cyclosporine หรือยาที่มีฤทธิ์แรงในการยับยั้ง CYP3A4 (strong CYP3A4 inhibitors) ถ้าผู้ป่วยมีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง เนื่องจากอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้
- เด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี

4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา (Special warnings and precautions for use)

คำเตือน

ระมัดระวังการใช้ในผู้สูงอายุหรือผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจ โรคไต หรือโรกระบบทางเดินอาหาร หากผู้ป่วยเหล่านี้มีอาการ อ่อนแรง เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน หรือท้องเสีย ควรพิจารณาหยุดยา หรือลดขนาดยา สตรีมีครรภ์ ไม่แนะนำให้ใช้ในสตรีมีครรภ์

- โคลชิซินทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์มากมาย เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย การใช้เวลานานอาจทำให้เกิดกดไขกระดูก ภาวะไม่มีเม็ดเลือดขาว (agranulocytosis) เกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) และ เลือดจาง (aplastic anemia) ประสาทส่วนปลายอักเสบ (Peripheral neuritis) และ กล้ามเนื้ออ่อนแรง
- โคลชิซิน เป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic window) ควรพิจารณาหยุดยา เมื่อมีอาการพิษจากการใช้ยาโคลชิซิน เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสีย เป็นต้น
- ระหว่างใช้ยาหากผู้ป่วยมีอาการแสดงถึงภาวะเม็ดผิดปกติ (blood cell dyscrasia) เช่น มีไข้ เยื่อหู ช่องปากอักเสบ เจ็บคอ เลือดไหลหยุดยาก ควรพิจารณาหยุดยาโคลชิซินทันที และส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับระบบเลือดทันที (full hematological investigation)

ข้อควรระวัง

ระมัดระวังการใช้ยา

- การเกิดความเป็นพิษของโคลชิซิน เมื่อใช้โคลชิซินร่วมกับ P-glycoprotein inhibitors (เช่น cyclosporine, ranolazine, verapamil, quinidine) หรือ CYP3A4 inhibitors (เช่น atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin)
- ควรระมัดระวังในผู้ป่วยที่ตับ หรือไตบกพร่อง

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ (Interactions with other medicinal products and other forms of interactions)

- ยาคอลชิซินเป็น substrate ของเอนไซม์ CYP3A4 และถูกนำออกนอกเซลล์ (efflux transporter) โดยอาศัย P-glycoprotein (P-gp) การใช้ยาคอลชิซินร่วมกับยาอื่น ๆ จึงเกิดอันตรกิริยาต่อกันได้ ดังนี้
- P-glycoprotein inhibitors (เช่น cyclosporine, ranolazine, verapamil, quinidine) หรือ CYP3A4 inhibitors (เช่น atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin) : จะส่งผลให้ระดับความเข้มข้นของยาคอลชิซินในเลือดเพิ่มสูงขึ้น ซึ่งอาจก่อให้เกิดความเป็นพิษจากการใช้ยาคอลชิซิน และนำมาซึ่งการเสียชีวิตได้
- Alcohol: ยาคอลชิซินจะไปเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อระบบทางเดินอาหาร เฉพาะอย่างยิ่งในภาวะผู้ติดสุราเรื้อรัง แอลกอฮอล์เพิ่มความเข้มข้นของกรดยูริกในเลือด อาจไปลดประสิทธิภาพของการรักษาเก๊าต์แบบป้องกัน
- Aripiprazole: ยาคอลชิซินอาจลดความเข้มข้นของยา Aripiprazole หากใช้ร่วมกันควรเพิ่มขนาดยา Aripiprazole และ ติดตามการตอบสนองทางคลินิกอย่างใกล้ชิด และลดขนาดยา Aripiprazole เป็น 10-15 มิลลิกรัม/วัน ถ้าหยุดให้ยาคอลชิซิน หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่เหนี่ยวนำ CYP3A4 นานมากกว่า 14 วัน กับยานี้ Aripiprazole แบบออกฤทธิ์เนิ่น
- Axitinib: ยาคอลชิซินอาจลดความเข้มข้นของยา Axitinib
- Clarithromycin, Ketoconazole, Ritonavir จะเพิ่มความเข้มข้นของคอลลชิซิน
- Cobicistat อาจเพิ่มความเข้มข้นของยาคอลลชิซิน ควรระมัดระวังการใช้ยาคอลลชิซินผู้ป่วยตับและไตบกพร่องที่ได้รับยา Cobicistat ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตปกติ ให้ลดขนาดยาคอลลชิซิน
- Cyanocobalamin: ยาคอลลชิซินอาจลดความเข้มข้นของยา Cyanocobalamin
- ยาที่ยับยั้ง CYP3A4 ปานกลาง (moderate) อาจเพิ่มความเข้มข้นของยาคอลลชิซิน ให้ลดขนาดยาคอลลชิซินและเพิ่มการติดตามความเป็นพิษของคอลลชิซิน ควรระมัดระวังการใช้ยาคอลลชิซินผู้ป่วยตับและไตบกพร่องที่ได้รับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่อง ให้ลดขนาดยาคอลลชิซิน
- CNS Depressants ยาคอลลชิซินอาจเพิ่มความไวต่อยา CNS depressants เช่น opiates, sedative hypnotics, benzodiazepines และ เอทานอล นอกจากนี้ยาคอลลชิซินยังเพิ่มการตอบสนองของสาร sympathomimetic agents เช่น adrenaline, dopamine, dobutamine, isoprenaline และ ephedrine
- Cyclosporin จัดเป็น P-gp inhibitor และสามารถเพิ่มระดับคอลลชิซินในพลาสมา ส่งผลให้เกิดการสะสมของคอลลชิซิน นำไปสู่การเกิดความเป็นพิษของคอลลชิซินได้ การใช้ร่วมยาทั้งสองร่วมกัน จะทำให้เกิด myopathies และ rhabdomyolysis โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีไตบกพร่อง ในผู้ป่วยที่ทำการปลูก

ถ่ายไตที่ใช้ยาโคลชิซินร่วมด้วย จะมีการเพิ่มความเข้มข้นของยา cyclosporine ในเลือดและเกิดความ เป็นพิษกับไต

- Dasatinib อาจเพิ่มความเข้มข้นของ CYP3A4 substrate
- Digoxin อาจเพิ่มความเข้มข้นของยาโคลชิซิน
- Fibric Acid Derivatives อาจเพิ่มอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง ที่เกิดจากยาโคลชิซิน
- Fosamprenavir อาจเพิ่มความเข้มข้นของยาโคลชิซิน ห้ามใช้ยาโคลชิซินผู้ป่วยตับและไตบกพร่องที่ ได้รับยา ritonavir-boosted fosamprenavir ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตปกติ ให้ลดขนาดยา โคลชิซิน
- HMG-CoA Reductase Inhibitors ยาโคลชิซินอาจเพิ่มอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงที่เกิดจาก HMG-CoA Reductase Inhibitors
- Ivacaftor อาจเพิ่มความเข้มข้นของ CYP3A4 substrate
- Mifepristone อาจเพิ่มความเข้มข้นของ CYP3A4 substrate ควรลดขนาดยาของ CYP3A4 substrate และติดตามการเพิ่มความเข้มข้นและความเป็นพิษของยา เมื่อรักษาด้วย Mifepristone ทั้งระหว่างการใช้ ยา และติดตามต่อหลังจากใช้ยาอีก 2 สัปดาห์ หลีกเลี่ยงการใช้ยา cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus และ tacrolimus
- Multivitamins/Minerals (vitamin A D E K,Folate,Iron) ยาโคลชิซินอาจลดความเข้มข้นของ Multivitamins/Minerals (vitamin A D E K,Folate,Iron) โดยเฉพาะลดความเข้มข้นของ Cyanocobalamine
- P-glycoprotein/ABCB1 Inducers อาจลดความเข้มข้นของ P-glycoprotein/ABCB1 substrate P-glycoprotein Inducers อาจจำกัดการกระจายยาของ P-glycoprotein substrate ที่เซลล์/เนื้อเยื่อ/ อวัยวะ บริเวณที่มี P-glycoprotein จำนวนมาก เช่นที่สมอง, T-lymphocytes, testes เป็นต้น
- P-glycoprotein/ABCB1 Inhibitors อาจเพิ่มความเข้มข้นยาโคลชิซิน การกระจายยาโคลชิซินไปที่ เนื้อเยื่อ เช่น สมอง อาจเพิ่มขึ้น ควรระมัดระวังการใช้ยาโคลชิซินผู้ป่วยตับและไตบกพร่องที่ได้รับยา P-glycoprotein Inhibitors
- Saxagliptin ยาโคลชิซินอาจลดความเข้มข้นยา Saxagliptin
- Telaprevir อาจลดความเข้มข้นยาโคลชิซิน ควรระมัดระวังการใช้ยาโคลชิซินผู้ป่วยตับและไตบกพร่องที่ ได้รับยา Telaprevir ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตปกติ ให้ลดขนาดยาโคลชิซิน
- อาหารที่มี purine สูงระหว่างที่มีอาการ
- หลีกเลี่ยงการรับประทานผล grapefruit juice ซึ่งอาจเพิ่มความเข้มข้นของยาโคลชิซิน

4.6.1 สตรีมีครรภ์

- ยาคอลชิซินจัดเป็น Category C ตาม US Pregnancy Category ของ US FDA หมายถึง หมายถึงกรณีใดกรณีหนึ่งต่อไปนี้ การศึกษาในสัตว์ทดลองพบอันตรายบางประการ ได้แก่ กําเนิดทารกวิรูป (teratogenic) ตัวอ่อนตาย (embryocidal) หรืออื่นๆ และไม่มีการศึกษาวิจัยชนิดควบคุมในสตรีตั้งครรภ์ หรือ ไม่มีการศึกษาทั้งในสตรีตั้งครรภ์และสัตว์ทดลอง ยาในกลุ่มนี้จึงควรใช้เฉพาะเมื่อประโยชน์ที่อาจได้รับคุ้มคํากับความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์
- ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาคอลชิซินในสตรีมีครรภ์ มีความเสี่ยงต่อการเกิดโครโมโซมผิดปกติของทารกในครรภ์ และยาสามารถผ่านรกได้ แต่ไม่มีการศึกษาชนิดควบคุมการวิจัยที่ดีพอในสตรีมีครรภ์ที่ใช้คอลชิซินรักษาโรคเก๊าต์เฉียบพลัน
- มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า คอลชิซินทำให้เกิดทารกวิรูปในหนู mice เมื่อให้ในขนาด 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และ ใน hamsters เมื่อให้ในขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม

ผลที่ไม่ใช่ทารกวิรูป (Nonteratogenic effects)

ข้อมูลจากการศึกษายังมีจำนวนจำกัด ซึ่งพบว่าไม่มีหลักฐานของการเพิ่มความเสี่ยงของการแท้ง การตายคลอดในสตรีมีครรภ์ที่ใช้คอลชิซินในการรักษา familial Mediterranean fever (FMF)

4.6.2 สตรีระหว่างคลอดบุตร (Labor and delivery)

ไม่มีข้อมูล

4.6.3 สตรีระหว่างให้นมบุตร (Nursing mothers)

ยาคอลชิซินกระจายไปยังในน้ำนม และถูกขับออกทางน้ำนมในมนุษย์ พบความเข้มข้นของยาคอลชิซินในน้ำนมเท่ากับในซีรัม อย่างไรก็ตาม ไม่มีรายงานผลข้างเคียงของการให้นมในแม่ที่ได้รับการรักษาด้วยยาคอลชิซินมากกว่า 10 เดือน มีคำแนะนำในการให้นมบุตรโดยให้นมหลังจากได้รับยา 8-12 ชั่วโมง

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร (Effects on ability to drive and use machine)

ไม่มีผลหรือแทบไม่มีผลต่อการขับขี่ยานยนต์หรือการใช้เครื่องจักร

4.8 อาการไม่พึงประสงค์ (Undesirable effects)

- อาการไม่พึงประสงค์ที่พบทั่วไปของยาคอลชิซิน คือ คลื่นไส้ ไม่สบายท้อง อาเจียน และอาจทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารหรือลำไส้
- ยาคอลชิซินมีผลกดไขกระดูก และภาวะอื่นๆ เช่น. Pancytopenia, thrombocytopenia, leukopenia, neutropenia, agranulocytosis, aplastic anemia, and disseminated intravascular coagulation (DIC)

- ยาคอลชิซินมีผลทำให้เกิด Myopathy, peripheral neuropathy, and rhabdomyolysis
- ยาคอลชิซินมีผลทำให้เกิดความเป็นพิษกับไต รวมทั้งเกิดภาวะ proteinuria, hematuria, anuria และไตวาย
- ยาคอลชิซินมีผลทำให้เกิดอาการแพ้ แต่พบไม่บ่อย รวมทั้ง ลมพิษ urticaria และ angioedema
- ยาคอลชิซินมีผลต่อระบบสืบพันธุ์ โดยทำให้เกิดภาวะ azoospermia และ oligospermia
- ยาคอลชิซินมีผลในการพัฒนาไปสู่อาการผิดปกติทางการหายใจ

4.9 การได้รับยาเกินขนาด (Overdose)

- มีรายงานว่าเกิดการเสียชีวิตเมื่อได้รับยาอย่างน้อยเท่ากับ 7 มิลลิกรัม

4.9.1 ขนาดยาสูงสุดต่อวันที่ผู้ป่วยแต่ละกลุ่มอายุควรได้รับ

เด็กอายุ 4-12 ปี : ขนาดยาที่ใช้สูงสุด 1.8 มิลลิกรัม/วัน

วัยรุ่นอายุมากกว่า 12 ปี : ขนาดยาที่ใช้สูงสุด 2.4 มิลลิกรัม/วัน

ผู้ใหญ่: ขนาดยาที่ใช้สูงสุด 2.4 มิลลิกรัม/วัน

4.9.2 ขนาดยาที่อาจเกิดพิษ

- ยังไม่ทราบแน่นอนว่าขนาดยาคอลชิซินที่ทำให้เกิดความเป็นพิษ ได้มีการรายงานว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาคอลชิซินเกินขนาดจำนวน 150 คน ในปริมาณยาที่ได้รับน้อยกว่า 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม พบว่าไม่มีเสียชีวิตและเกิดความเป็นพิษเพียงเล็กน้อย เช่น มีอาการในทางเดินอาหาร แต่ผู้ป่วยที่ได้รับในปริมาณยาเท่ากับ 0.5 – 0.8 มิลลิกรัม/กิโลกรัม แล้วทำให้เกิดความเป็นพิษรุนแรง ซึ่งมีผลในการกดไขกระดูก (myelosuppression) ถ้าได้รับยาคอลชิซินมากกว่า 0.8 มิลลิกรัม/กิโลกรัม มีผลทำให้เสียชีวิต 100%

4.9.3 อาการแสดงของการได้รับยาเกินขนาดชนิดเฉียบพลัน

- ความเป็นพิษเฉียบพลันเกิดระยะแรกเกิดภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา รวมทั้งอาการในระบบทางเดินอาหาร เช่น ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และสูญเสียน้ำ และอาจพบภาวะ peripheral leukocytosis และภาวะแทรกซ้อนที่เป็นอันตรายแก่ชีวิตในระยะที่สองเกิดภายใน 24-72 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา ยากระจายเข้าสู่อวัยวะต่างๆ ทำให้หลายอวัยวะเกิดการทํางานล้มเหลว และการเสียชีวิตจากการรับยาคอลชิซินเกิดจากการกดการหายใจและระบบหัวใจและหลอดเลือดล้มเหลว แต่ถ้าผู้ป่วยรอดชีวิตและอวัยวะต่างๆที่เสียหายฟื้นตัวได้ ผู้ป่วยอาจมีภาวะ leukocytosis และ alopecia ในระยะเวลา 1 สัปดาห์หลังจากได้รับยาคอลชิซิน
- ยาคอลชิซินทำให้เกิดความเป็นพิษเฉียบพลันเช่น สมองบวมและเกิดความเป็นพิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง และยาคอลชิซินอาจทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแรง การพัฒนาของ ascending CNS paralysis กับ

ผู้ป่วยที่ยังรู้สึกตัว และอาจเกิดอาการที่มีสาเหตุมาจากเกิดความเป็นพิษต่อระบบส่วนกลาง เช่น สับสนทางจิตใจ อาการเพ้อ และอาการชัก และผู้ป่วยอาจจะสูญเสียรีเฟล็กซ์ต่างๆ เช่น deep tendon, Achilles tendon และ Babinski's reflex

4.9.4 วิธีรักษากรณีเกิดพิษแบบเฉียบพลัน

- การล้างท้อง และรักษาตามอาการ เนื่องจากไม่มี antidote และการล้างไตไม่มีประสิทธิผลในผู้ที่ได้รับยาคอลชิซินเกินขนาด
- Activated charcoal สามารถพิจารณาใช้ในผู้ใหญ่ที่ได้รับยาคอลชิซินเกินขนาดมากกว่า 0.1 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ภายใน 1 ชั่วโมงหลังได้รับยาเกินขนาด ในกรณีเด็กเมื่อได้รับยาเกินขนาดที่เท่าได้ก็ตาม สามารถพิจารณาให้ activated charcoal ภายใน 1 ชั่วโมงหลังได้รับยาเกินขนาด
- ยา Morphine sulphate อาจจะทำให้เพื่อลดอาการปวดเกร็งช่องท้อง โดยให้ขนาดยา 10 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ
- ยาระงับความปวดที่ผสมและไม่ผสม atropine อาจจะใช้บรรเทาอาการปวดท้อง แต่ควรเฝ้าระวังภาวะ paralytic ileus
- ยากลุ่ม benzodiazepine เช่น ยา diazepam อาจจะใช้ควบคุมอาการชัก

4.9.5 อาการแสดงของการได้รับยาเกินขนาดชนิดเรื้อรัง

- อาจมีผลในการกดไขกระดูก

4.9.6 วิธีรักษากรณีเกิดพิษแบบเรื้อรัง

ไม่มีข้อมูล

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (Pharmacological Properties)

- ยาคอลชิซิน เป็นสารอัลคาลอยด์ของ *Colchicum autumnale* (autumn crocus, meadow saffron) เป็นสารที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบซึ่งมีผลในการรักษาโรคเก๊าต์ และ FMF
- การออกฤทธิ์ของยาคอลชิซินในการรักษาโรคเก๊าต์ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่อย่างไรก็ตามน่าจะเกิดจากการลดลงของกรดแลคติกโดยลิโวไซต์ และลดผลึกยูริก ซึ่งทำให้เกิดการอักเสบ
- ผลลดการอักเสบของยาคอลชิซินในโรคข้ออักเสบเก๊าต์เฉียบพลันมีความจำเพาะสำหรับโรคเก๊าท์ ยาคอลชิซินมีประสิทธิผลบางครั้งคราวต่อข้ออักเสบชนิดอื่น ยานี้ไม่ใช่ยาแก้ปวดและไม่สามารถบรรเทาอาการปวดชนิดอื่นได้ และไม่ใช่ยาที่ลดกรดยูริก จึงไม่สามารถป้องกันการดำเนินไปของโรคเก๊าต์ไปเป็นโรคข้ออักเสบเก๊าต์แบบเรื้อรัง แต่มีผลป้องกัน ลดอาการ ซึ่งจะช่วยลดการอุบัติการณ์ของการข้ออักเสบแบบเฉียบพลัน และบรรเทาอาการปวดของผู้ป่วย

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic Properties)

5.1.1 กลไกการออกฤทธิ์ของยา

- ยาคอลชิซินสามารถลด chemotaxis และ phagocytosis ของลิวโคไซด์ (leucocyte) จึงมีผลให้ยับยั้งการสร้างและการปล่อย chemotactic glycoprotein ซึ่งผลิตออกมาในขณะที่เกิดการ phagocytosis ผลึกยูริก นอกจากนี้ยาคอลชิซินยังยับยั้งการสะสมผลึกยูริก โดยการเพิ่มความเป็นกรด หรืออาจยับยั้งกระบวนการออกซิเดชันของกลูโคส ซึ่งส่งผลต่อการผลิตกรดแลคติกใน leucocytes
- ยาคอลชิซินสามารถขัดขวางการทำงานของ cytoskeleton มีผลยับยั้งต่อสายของ beta-tubulin ซึ่งจะกลายไปเป็น microtubules ดังนั้นมีผลป้องกันการกระตุ้นการทำงาน และการเคลื่อนที่ของ neutrophils
- กลไกการออกฤทธิ์ของยาคอลชิซินไม่ทราบแน่ชัด คาดว่าเกิดจากยาคอลชิซินไปรบกวนส่วนประกอบภายในเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ซึ่งจะไปกระตุ้น interleukin-1beta ในนิวโตรฟิลและโมโนไซต์ การลดการอักเสบเกิดจากการลดการเคลื่อนที่ของลิวโคไซด์ ฟาโกไซโตซิส และลดการสร้างกรดแลคติก ซึ่งทำให้ผลึกยูริกในข้อลดลง

5.1.2 ความสัมพันธ์ของขนาดยา ความเข้มข้น หรือ เวลา กับการตอบสนองทางเภสัชพลศาสตร์ของยา (รวมทั้งการตอบสนองทางคลินิกในระยะสั้น)

ไม่มีข้อมูล

5.1.3 กลไกการเกิดพิษของยา

ไม่มีข้อมูล

5.2 เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic properties)

การดูดซึมยา

ยาคอลชิซินถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร และมีความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือดภายใน 2 ชั่วโมง การให้ยาคอลชิซิน 0.6 มิลลิกรัม ครั้งเดียว ตอนท้องว่าง จะมีระดับยาในเลือดสูงสุดเฉลี่ย 2.5 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ภายใน 1-2 ชั่วโมง

การให้ยาคอลชิซินพร้อมอาหารไม่มีผลกับอัตราการดูดซึม แต่ลดการดูดซึม 15%

ชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยาประมาณ 45%

การกระจายยา

ยาคอลชิซิน ในพลาสมาจับกับโปรตีน albumin ประมาณ 39% (ช่วง 30-50%)

ค่าปริมาตรการกระจายตัวประมาณ 5-8 ลิตรต่อกิโลกรัม

หลังจากยาถูกดูดซึมกลับ (reabsorption) ยาในพลาสมาถูกกำจัดออกจากพลาสมาอย่างรวดเร็ว และกระจายไปที่เนื้อเยื่อบริเวณอื่น ยาคอลชิซินมีความเข้มข้นของยาสูงในลิวโคไซด์, ไต, ตับ และม้าม การสะสมของยาในเนื้อเยื่ออาจทำให้เกิดความเป็นพิษ ยาคอลชิซินกระจายอย่างรวดเร็วไปที่ลิวโคไซด์ และความเข้มข้นของยาในลิวโคไซด์ อาจจะสูงกว่าในพลาสมา

การเปลี่ยนแปลงยา

- ยาคอลชิซินจะถูก acetylated ในตับและถูกเปลี่ยนแปลงอย่างช้าๆในเนื้อเยื่ออื่น
- ยาคอลชิซินจะถูก demethylated ได้เป็นเมแทบอลิท์ 2 ชนิด หลัก คือ 2-O-demethylcolchicine (2-DMC), 3-O-demethylcolchicine (3-DMC) และเมแทบอลิท์ ย่อย คือ 10-O-demethylcolchicine นอกจากนี้ได้มีการศึกษาในหลอดทดลอง (*In vitro*) โดยใช้ microsomes ของมนุษย์ พบว่า ยาคอลชิซินมีการเมแทบอลิท์ผ่านทาง CYP3A4 จนได้เป็น 2-DMC และ 3-DMC

การกำจัดยา

ยาคอลชิซินถูก acetylated ในตับและถูกเปลี่ยนแปลงอย่างช้าๆในเนื้อเยื่ออื่น ยาและส่วนที่ถูกเมแทบอลิท์ถูกขับออกทางอุจจาระเป็นลำดับแรก ขณะที่ 10-20% ถูกขับออกทางปัสสาวะ การกำจัดทางไตเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง เนื่องจากยานี้จะมีระดับยาในเนื้อเยื่อที่สูง จึงมีเพียง 10% ของยาที่ได้รับภายในครั้งเดียวจะถูกกำจัดภายใน 24 ชั่วโมงแรก หลังจากนั้นยาคอลชิซินจึงถูกกำจัดจากร่างกายอย่างต่อเนื่องใน 10 วัน หรือมากกว่านั้น

ค่าครึ่งชีวิตของยาเมื่อให้โดยการรับประทาน 26.6 – 31.2 ชั่วโมง

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก (Preclinical safety data)

ไม่มีข้อมูล

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Particulars)

6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ (List of excipients)

<ข้อมูลของบริษัทยา>

6.2 ความไม่เข้ากันของยา (Incompatibilities)

<ข้อมูลของบริษัทยา>

6.3 อายุของยา (Shelf life)

<ข้อมูลของบริษัทยา>

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา (Special precautions for storage)

<ข้อมูลของบริษัทยา>

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ (Nature and contents of container)

<ข้อมูลของบริษัทยา>

7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร (Marketing Authorization Holder)

<ข้อมูลของบริษัทยา>

8. เลขทะเบียนตำรับยา (Marketing Authorization Numbers)

<ข้อมูลของบริษัทยา>

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา (Date of authorization)

<ข้อมูลของบริษัทยา>

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร (Date of revision of the text)

วันที่ 17 เดือนพฤษภาคม 2559