

Rx - thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



NATIDOF 8 CAPSULE

ĐỀ XA TÂM TAY CỦA TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC

1. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nang cứng chứa:

Thành phần hoạt chất: Thiocolchicoside 8 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrate; Pregelatinized starch; Magnesium stearate, Colloidal silicon dioxide, Nang số 2 màu đỏ - đỏ (Gelatin, Quinoline Yellow, Patent blue V, Erythrosine, Titanium dioxide).

2. Dạng bào chế

Viên nang cứng

Mô tả dạng bào chế: Viên nang cứng, màu đỏ- đỏ, chứa bột thuốc màu vàng nhạt đến vàng, đồng nhất.

3. Chỉ định:

Điều trị hỗ trợ chứng co cứng cơ gây đau trong bệnh lý cột sống cấp tính ở người lớn và thanh thiếu niên từ 16 tuổi trở lên.

4. Liều dùng và cách dùng:

Liều khuyến cáo và tối đa là 8 mg cứ sau mỗi 12 giờ (tức là 16 mg mỗi ngày). Thời gian điều trị được giới hạn trong 7 ngày liên tục.

Nên tránh dùng liều cao hơn liều khuyến cáo hoặc sử dụng lâu dài (xem phần "*cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*").

Trẻ em: Độ an toàn của thiocolchicoside ở trẻ em chưa được chứng minh, không dùng Natidof 8 capsule cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 16 tuổi

Cách dùng: Thuốc được dùng đường uống, thuốc nên được uống sau bữa ăn chính hoặc theo chỉ định của bác sĩ.

5. Chống chỉ định:

Thiocolchicoside không được sử dụng trong các trường hợp sau:

- Quá mẫn với thiocolchicoside hoặc bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong mục thành phần công thức thuốc;
- Liệt mềm hoặc trương lực cơ thấp;
- Phụ nữ mang thai và cho con bú (xem phần "*Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*");
- Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ không sử dụng biện pháp tránh thai trong quá trình điều trị bằng Natidof 8 capsule và trong vòng 1 tháng sau khi kết thúc điều trị (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*);
- Nam giới không sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong khi điều trị bằng Natidof 8 capsule và trong vòng 3 tháng sau khi kết thúc điều trị (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Thiocolchicoside có thể gây co giật ở những bệnh nhân bị động kinh hoặc có xu hướng bị co giật.

Cần giảm liều khi bị tiêu chảy.

Tiềm năng gây độc gen

Các nghiên cứu tiền lâm sàng đã cho thấy một trong những chất chuyển hóa của thiocolchicoside (SL59.0955) gây ra tình trạng lệch bội (tức là số lượng nhiễm sắc thể không bằng nhau trong các tế bào đang phân chia) ở nồng độ gần với nồng độ phơi nhiễm ở người quan sát được ở liều 8 mg uống hai lần mỗi ngày. Tình trạng lệch bội được coi là một yếu tố nguy cơ gây quái thai, độc tính với phôi/thai, sảy thai tự nhiên và các vấn đề về khả năng sinh sản ở nam giới và là yếu tố nguy cơ tiềm ẩn gây ung thư. Như một biện pháp phòng ngừa, nên tránh sử dụng thuốc ở liều vượt quá liều khuyến cáo hoặc tránh sử dụng lâu dài (xem phần Liều dùng và cách dùng).

Bệnh nhân (cả nam và nữ) cần được thông báo cẩn thận về nguy cơ tiềm ẩn nếu mang thai và các biện pháp tránh thai hiệu quả cần tuân thủ (xem phần *Chống chỉ định và Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

Các trường hợp tổn thương gan sau khi đưa thuốc ra thị trường đã được báo cáo liên quan đến thiocolchicoside.

Các trường hợp nghiêm trọng (như viêm gan tối cấp) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng đồng thời NSAID hoặc paracetamol. Bệnh nhân cần được cảnh báo ngừng thuốc và liên hệ với bác sĩ nếu xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng tổn thương gan (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Thuốc này có chứa lactose monohydrate, bệnh nhân mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Tránh thai ở phụ nữ và nam giới

Natidof 8 capsule chống chỉ định ở phụ nữ có khả năng mang thai và nam giới không sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả (xem phần *Chống chỉ định*).

Do tiềm năng gây độc dị hợp của thiocolchicoside và các chất chuyển hóa của thiocolchicoside, phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ cần

sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong thời gian điều trị bằng thiocolchicoside và trong vòng 1 tháng sau khi kết thúc điều trị (xem phần *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*).

Nam giới cần sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả và không nên có con trong thời gian điều trị bằng thiocolchicoside và trong vòng 3 tháng sau khi kết thúc điều trị (xem phần *Chống chỉ định*).

Phụ nữ có thai

Dữ liệu về việc sử dụng thiocolchicoside ở phụ nữ mang thai còn hạn chế.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy tác dụng gây quái thai (xem phần *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*).

Chống chỉ định dùng Natidof 8 capsule trong thời kỳ mang thai (xem phần *Chống chỉ định*).

Phụ nữ cho con bú

Vì thiocolchicoside bài tiết vào sữa mẹ nên chống chỉ định sử dụng thiocolchicoside trong thời kỳ cho con bú (xem phần *Chống chỉ định*).

Khả năng sinh sản

Thiocolchicoside và các chất chuyển hóa của thiocolchicoside có thể gây thể dị hợp ở các nồng độ khác nhau, đây là yếu tố nguy cơ gây ra các rối loạn về khả năng sinh sản ở người (xem phần *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*).

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

Không có dữ liệu về ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Các nghiên cứu lâm sàng kết luận rằng thiocolchicoside không ảnh hưởng đến chức năng tâm thần vận động. Tuy nhiên, tình trạng buồn ngủ có thể xảy ra thường xuyên, cần phải lưu ý khi lái xe và vận hành máy móc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Không có tương tác thuốc nào được báo cáo.

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

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Các tác dụng không mong muốn được trình bày theo tần suất như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ và $<1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ và $<1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$ và $<1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10000$), chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có).

Rối loạn hệ miễn dịch

Phản ứng phản vệ như:

Ít gặp: Ngứa

Hiếm gặp: Nổi mề đay.

Chưa biết: Phù mạch, phản ứng phản vệ, sốc phản vệ sau khi tiêm bắp.

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: Buồn ngủ

Chưa biết: Ngất do phản xạ thần kinh phế vị, thường xảy ra trong vòng vài phút sau khi tiêm bắp, co giật.

Rối loạn tiêu hóa

Thường gặp: Tiêu chảy (xem phần "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*"), đau dạ dày.

Ít gặp: Buồn nôn, nôn.

Rối loạn gan mật

Chưa biết: Tổn thương gan do thuốc hoặc viêm gan tiêu tế bào hoặc ứ mật (xem phần "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*").

Rối loạn da và mô dưới da

Ít gặp: các phản ứng dị ứng trên da.

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC.

11. Quá liều và cách xử trí:

Không có triệu chứng cụ thể nào của quá liều được mô tả ở những bệnh nhân được điều trị bằng thiocolchicoside

Trong trường hợp xảy ra quá liều, nên áp dụng các biện pháp điều trị triệu chứng và theo dõi y tế (xem phần *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*).

12. Các đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc giãn cơ xương, tác dụng thần kinh trung ương.

Mã ATC: M03BX05.

Thiocolchicoside là một dẫn xuất bán tổng hợp có chứa lưu huỳnh của colchicoside, có tác dụng dược lý làm giãn cơ.

In vitro, thiocolchicoside chỉ gắn kết với các thụ thể GABA-A và thụ thể glycine nhạy cảm với strychnine. Tác dụng giãn cơ của thiocolchicoside, hoạt động như một chất đối kháng với các thụ thể GABA-A, có thể được thực hiện ở mức trên tủy sống, thông qua các cơ chế điều hòa phức tạp, mặc dù không thể loại trừ cơ chế tác dụng qua hệ glycinergic.

Các đặc tính tương tác của thiocolchicoside với các thụ thể GABA-A được chia sẻ cả về định tính và định lượng với chất chuyển hóa chính trong tuần hoàn, dẫn xuất glucuronic (xem phần *Các đặc tính dược động học*).

In vivo, các đặc tính giãn cơ của thiocolchicoside và chất chuyển hóa chính của thiocolchicoside đã được chứng minh qua một số mô hình dự đoán trên chuột cống và chuột nhắt. Sự vắng mặt của tác dụng giãn cơ ở chuột có tủy sống bị cắt cho thấy tác dụng chủ yếu của thuốc này trên tủy sống.

Sau khi uống, tiêm dưới da, tiêm phúc mạc hoặc tiêm bắp, thiocolchicoside được phát hiện có tác dụng chống viêm và giảm đau trong một số mô hình thử nghiệm.

Ngoài ra, trong các nghiên cứu dược lý điện não đồ, thiocolchicoside và chất chuyển hóa chính của thiocolchicoside được phát hiện không có bất kỳ tác dụng an thần nào.

13. Các đặc tính dược động học:

Hấp thu

- Sau khi tiêm bắp, C_{max} của thiocolchicoside đạt được sau 30 phút và đạt giá trị 113 ng/ml sau liều 4 mg và 175 ng/ml sau liều 8 mg. Giá trị AUC lần lượt là 283 và 417 ng.h/ml.

Chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý SL18.0740 cũng được quan sát ở nồng độ thấp hơn với C_{max} là 11,7 ng/ml sau 5 giờ dùng thuốc và AUC là 83 ng.h/ml.

Không có dữ liệu sẵn có đối với chất chuyển hóa không hoạt tính SL59.0955.

- Sau khi dùng đường uống, không phát hiện thấy thiocolchicoside trong huyết tương. Chỉ có hai chất chuyển hóa được quan sát:

Chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý SL18.0740 và chất chuyển hóa không hoạt tính SL59.0955. Đối với cả hai chất chuyển hóa, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 1 giờ dùng thiocolchicoside. Sau khi uống một liều duy nhất 8 mg thiocolchicoside, C_{max} và AUC của SL18.0740 lần lượt là khoảng 60 ng/ml và 130 ng.h/ml. Đối với SL59.0955, các giá trị này thấp hơn nhiều: C_{max} khoảng 13 ng/ml và AUC từ 15,5 ng.h/ml (đến 3 giờ) đến 39,7 ng.h/ml (đến 24 giờ).

Phân bố

Thể tích phân bố biểu kiến của thiocolchicoside ước tính là khoảng 42,7 L sau khi tiêm bắp 8 mg. Không có dữ liệu sẵn có đối với cả hai chất chuyển hóa.

Chuyển hóa

Sau khi dùng đường uống, thiocolchicoside trước tiên được chuyển hóa thành aglycone 3-demethylthiocolchicine hoặc SL59.0955. Bước này chủ yếu xảy ra thông qua quá trình chuyển hóa ở ruột, điều này giải thích cho việc không có thiocolchicoside dạng không đổi trong tuần hoàn khi dùng qua đường này.

SL59.0955 sau đó được liên hợp glucuronid thành SL18.0740, chất này có hoạt tính dược lý tương đương với thiocolchicoside và do đó duy trì hoạt tính dược lý sau khi uống thiocolchicoside. SL59.0955 cũng trải qua quá trình khử methyl thành didemethyl-thiocolchicine.

Thải trừ

- Sau khi tiêm bắp, thời gian bán thải $t_{1/2}$ biểu kiến của thiocolchicoside là 1,5 giờ và độ thanh thải huyết tương là 19.2 L/giờ.

- Sau khi uống, tổng lượng đánh dấu phóng xạ chủ yếu được bài tiết qua phân (79%), trong khi bài tiết qua nước tiểu chỉ chiếm 20%. Không có thiocolchicoside dạng không đổi nào được bài tiết qua nước tiểu hoặc phân. SL18.0740 và SL59.0955 được bài tiết trong nước tiểu và phân, trong khi didemethyl-thiocolchicine chỉ được bài tiết trong phân.

Sau khi uống thiocolchicoside, chất chuyển hóa SL18.0740 được thải trừ với thời gian bán thải biểu kiến là 3,2 đến 7 giờ và chất chuyển hóa SL59.0955 có thời gian bán thải ($t_{1/2}$) trung bình là 0,8 giờ.

14. Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Hồ sơ an toàn của thiocolchicoside đã được đánh giá *in vitro* và *in vivo* sau khi dùng đường tiêm và đường uống.

Thiocolchicoside được dung nạp tốt sau khi dùng đường uống trong thời gian lên đến 6 tháng ở cả chuột và động vật linh trưởng không phải người, khi dùng liều lặp lại nhỏ hơn hoặc bằng 2 mg/kg/ngày ở chuột và 2,5 mg/kg/ngày ở động vật linh trưởng không phải người, và qua đường tiêm bắp ở động vật linh trưởng với liều lặp lại lên đến 0,5 mg/kg/ngày trong 4 tuần.

Ở liều cao, thiocolchicoside gây nôn ở chó, tiêu chảy ở chuột và co giật ở cả động vật gặm nhấm và không phải gặm nhấm sau khi dùng cấp tính qua đường uống.

Sau khi dùng liều lặp lại, thiocolchicoside gây ra các thay đổi ở đường tiêu hóa (viêm ruột, nôn) qua đường uống và gây nôn qua đường tiêm bắp.

Thiocolchicoside không gây đột biến gen ở vi khuẩn (thử nghiệm Ames), tổn thương nhiễm sắc thể *in vitro* (thử nghiệm đột biến nhiễm sắc thể ở tế bào lympho người) và tổn thương nhiễm sắc thể *in vivo* (thử nghiệm vi nhân trên tủy xương chuột sau khi dùng phúc mạc).

Chất chuyển hóa chính dạng liên hợp glucuronid SL18.0740 không gây đột biến gen ở vi khuẩn (thử nghiệm Ames); tuy nhiên, gây tổn thương nhiễm sắc thể *in vitro* (thử nghiệm vi nhân *in vitro* ở tế bào lympho người) và tổn thương nhiễm sắc thể *in vivo* (thử nghiệm vi nhân *in vivo* trên tủy xương chuột sau khi dùng đường uống). Các vi nhân chủ yếu là kết quả của sự mất nhiễm sắc thể (vi nhân có tâm động dương tính sau khi nhuộm tâm động bằng kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ [FISH]), cho thấy đặc tính gây bất thường số lượng nhiễm sắc thể (thể dị hợp).

Tác dụng gây bất thường số lượng nhiễm sắc thể của SL18.0740 được quan sát thấy ở các nồng độ thử nghiệm *in vitro* và nồng độ phơi nhiễm trong huyết tương AUC trong thử nghiệm *in vivo* cao hơn (gấp hơn 10 lần dựa trên AUC) so với nồng độ phơi nhiễm được quan sát thấy trong huyết tương người ở liều điều trị.

Chất chuyển hóa dạng aglicon (3-demethylthiocolchicine-SL59.0955) hình thành chủ yếu sau khi dùng đường uống gây tổn thương nhiễm sắc thể *in vitro* (thử nghiệm vi nhân *in vitro* ở tế bào lympho người) và tổn thương nhiễm sắc thể *in vivo* (thử nghiệm vi nhân *in vivo* trên tủy xương chuột qua đường uống). Các vi nhân chủ yếu là kết quả do mất nhiễm sắc thể (vi nhân có tâm động dương tính sau khi nhuộm tâm động bằng kỹ thuật FISH hoặc CREST) cho thấy đặc tính gây bất thường số lượng

nhiễm sắc thể (thể dị hợp).

Tác dụng gây bất thường số lượng nhiễm sắc thể của SL59.0955 được quan sát thấy ở các nồng độ thử nghiệm *in vitro* và ở mức độ phơi nhiễm trong thử nghiệm *in vivo* gần với nồng độ được quan sát thấy trong huyết tương người ở liều điều trị 8 mg hai lần mỗi ngày qua đường uống.

Tác dụng gây bất thường số lượng nhiễm sắc thể lên tế bào đang phân chia có thể dẫn đến tế bào dị bội. Dị bội là sự bất thường về số lượng nhiễm sắc thể và thể dị hợp, được coi là yếu tố nguy cơ gây quái thai, độc tính phôi/sảy thai tự nhiên, các vấn đề về khả năng sinh sản ở nam giới, ảnh hưởng đến tế bào mầm và là yếu tố nguy cơ tiềm ẩn gây ung thư thông qua ảnh hưởng đến tế bào soma.

Sự hiện diện của chất chuyển hóa aglycon (3-demethylthiocolchicine-SL59.0955) sau khi tiêm bắp chưa được đánh giá, do đó không thể loại trừ khả năng hình thành chất này khi sử dụng theo đường dùng này.

Ở chuột, liều uống 12 mg/kg/ngày thiocolchicoside gây ra các dị tật nghiêm trọng cùng độc tính đối với thai nhi (chậm phát triển, chết phôi, vấn đề về tỷ lệ phân bố giới tính). Liều không gây độc là 3 mg/kg/ngày.

Ở thỏ, thiocolchicoside cho thấy độc tính đối với mẹ từ liều 24 mg/kg/ngày. Ngoài ra, cũng quan sát thấy các bất thường nhỏ (thừa xương sườn, chậm cốt hóa xương).

Trong một nghiên cứu về khả năng sinh sản được thực hiện trên chuột, không quan sát thấy bất kỳ vấn đề nào về khả năng sinh sản ở liều lên đến 12 mg/kg/ngày, tức là ở mức liều không gây ra bất kỳ tác dụng lâm sàng nào. Thiocolchicoside và các chất chuyển hóa có hoạt tính của thiocolchicoside gây bất thường số lượng nhiễm sắc thể ở các mức nồng độ khác nhau, đây là yếu tố nguy cơ gây ra các vấn đề về khả năng sinh sản ở người.

Khả năng gây ung thư chưa được đánh giá.

15. Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vỉ x 10 viên; vỉ Alu/PVC và Alu/Alu.

Hộp 5 vỉ x 10 viên; vỉ Alu/PVC và Alu/Alu.

Hộp 10 vỉ x 10 viên; vỉ Alu/PVC và Alu/Alu.

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

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS

17. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:



CÔNG TY CỔ PHẦN S.P.M

www.spm.com.vn

Lô số 51 Khu công nghiệp Tân Tạo, Đường số 2, Phường Tân Tạo, Thành phố Hồ Chí Minh

ĐT: (028) 37507496 Fax: (028) 38771010

TP Hồ Chí Minh, ngày 05 tháng 08 năm 2025

Đại diện hợp pháp của cơ sở đăng ký

Tổng Giám Đốc



ĐS. Nguyễn Thế Quyền

