

# TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén

## COLCHICINE

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc


### 1. THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén chứa:

**Thành phần hoạt chất:**

Colchicin ..... 1 mg

**Thành phần tá dược:** Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể M101, povidon (kollidon 30), acid citric, màu erythrosin, natri starch glycolat, magnesi stearat, silicon dioxyd.

2. **DẠNG BÀO CHẾ:** Viên nén dài màu hồng nhạt, một mặt có dập logo , mặt kia có dập gạch ngang.

### 3. CHỈ ĐỊNH

- Giảm đau trong các đợt gút cấp.
- Phòng tái phát viêm khớp do gút và điều trị dài ngày bệnh gút.
- Dự phòng cơn gout cấp trong điều trị khởi đầu với allopurinol và thuốc gây uric niệu.  
Mọi trị liệu dài ngày bằng các thuốc làm giảm acid uric huyết và giảm urat niệu do ức chế tổng hợp acid uric (allopurinol, tisopurin, benzbromaron, trừ azapropazon) cần phải được tiến hành bằng trị liệu với colchicin và/ hoặc với các thuốc chống viêm không steroid trước đó ít nhất là một tháng để tránh các cơn cấp do sự huy động các urat. Việc sử dụng các thuốc giảm acid uric huyết chỉ được bắt đầu sau khi điều trị khởi đợt gut cấp ít nhất là 15 ngày và phối hợp với colchicin liều 1 mg/ ngày trong thời gian từ 1 đến 6 tháng. Điều này cũng có thể được áp dụng trong các trường hợp có bất thường về tổng hợp purin, các bệnh ung thư và hóa trị liệu gây thoái hóa mạnh acid nucleic. Cần chú ý là tăng acid uric trong máu còn xảy ra trong suy thận mạn tính, ưu năng cận giáp, nghiện rượu và những bệnh làm giảm đào thải acid uric theo nước tiểu.
- Viêm sụn khớp cấp có calci hóa.
- Điều trị bệnh sốt chu kỳ.

### 4. LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG

#### Liều dùng

- Đợt gút cấp: Liều ban đầu là ½ - 1 viên, sau đó cứ cách 1 giờ lại uống ½ hoặc cứ cách 2 giờ lại uống 1 viên cho đến khi hết đau hoặc bị nôn hay ỉa chảy. Tổng liều trung bình colchicin uống trong một đợt điều trị là 4 - 6 viên. 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 2 - 3 ngày nếu không thì các tổn thương do colchicin gây ra chưa kịp khôi phục và thuốc có thể bị tích tụ.
- Đề phòng xuất hiện cơn gút cấp trong giai đoạn đầu trị liệu với allopurinol hay các thuốc tăng đào thải acid uric: ½ viên, 2 - 3 lần mỗi ngày.
- Dự phòng cơn gút cấp tính/ viêm sụn khớp cấp có calci hóa:  
Uống 1 viên/ ngày, giảm liều xuống ½ viên/ ngày nếu bị tiêu chảy.  
Đối với người cao tuổi và bệnh nhân có nguy cơ ngộ độc, khuyến cáo khởi đầu với liều 0,5 mg (½ viên) và điều chỉnh liều dựa vào đáp ứng trên lâm sàng.
- Điều trị bệnh sốt chu kỳ:

*Người lớn*

1 - 2 viên/ ngày.

Có thể tăng liều (mỗi lần 0,5 mg (1/2 viên)) lên tối đa 2 mg/ ngày dựa vào đáp ứng của bệnh nhân.

*Trẻ em*

Liều sử dụng được điều chỉnh dựa vào tuổi:

- Trẻ ≤ 5 tuổi: 0,5 mg/ ngày (1/2 viên).

- Trẻ từ 5 - 10 tuổi: 1 mg/ ngày (1 viên).

- Trẻ ≥ 10 tuổi: 1,5 mg/ ngày (1,5 viên).

Liều sử dụng sẽ được tăng dần từ 0,5 mg đến tối đa 2 mg/ ngày. Việc tăng liều nên đi kèm với theo dõi khả năng dung nạp của bệnh nhân.

### ***Bệnh nhân suy thận***

Thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân suy thận nhẹ. Đối với bệnh nhân suy thận mức độ trung bình, giảm liều và tăng thời gian giữa 2 lần dùng thuốc. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn của colchicin.

Chống chỉ định sử dụng colchicin cho bệnh nhân suy thận nặng.

### ***Bệnh nhân suy gan***

Sử dụng thận trọng đối với bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Theo dõi chặt chẽ các tác dụng phụ liên quan đến colchicin.

Chống chỉ định sử dụng colchicin cho bệnh nhân suy gan nặng.

### ***Người cao tuổi***

Nên thận trọng khi sử dụng.

### **Cách dùng**

Sử dụng đường uống.

Uống nguyên viên với một ly nước.

## **5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Mẫn cảm với colchicin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân bị rối loạn tạo máu.
- Phụ nữ mang thai.
- Phụ nữ cho con bú.
- Phụ nữ có khả năng mang thai, không dùng các biện pháp tránh thai hiệu quả.
- Bệnh nhân suy gan nặng.
- Bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 mL/ phút)
- Colchicin không nên sử dụng cho những bệnh nhân đang điều trị bằng thẩm phân máu bởi vì thuốc không thể loại bỏ bằng thẩm phân hoặc truyền thay máu.
- Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận đang sử dụng các chất ức chế P-glycoprotein hoặc các chất ức chế CYP 3A4 mạnh.
- Dùng kết hợp với một macrolid (trừ sporamycin).
- Dùng kết hợp với pristinamycin.

## **6. CÁC TRƯỜNG HỢP THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

Colchicin có thể gây độc, do đó không nên dùng quá liều so với liều do bác sỹ chỉ định.

Colchicin là thuốc có giới hạn trị liệu hẹp. Nên ngưng dùng thuốc nếu có các triệu chứng ngộ độc như buồn nôn, nôn mửa, đau bụng, tiêu chảy xảy ra.

Colchicin có thể gây ức chế tủy xương nghiêm trọng (giảm bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, giảm tiểu cầu). Sự thay đổi số lượng tế bào máu có thể là dần dần hoặc rất đột ngột. Thiếu máu bất sản đặc biệt có tỷ lệ tử vong cao. Xét nghiệm máu định kỳ là rất cần thiết.

Nếu bệnh nhân xuất hiện các dấu hiệu hoặc triệu chứng của rối loạn tạo máu như sốt, viêm miệng, đau họng, xuất huyết kéo dài, các vết bầm tím hoặc rối loạn trên da, nên ngưng dùng colchicin và phải tiến hành các xét nghiệm về huyết học ngay lập tức.

Thận trọng trong các trường hợp sau:

- Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận.
- Bệnh nhân tim mạch.

- Rối loạn dạ dày ruột.
- Người cao tuổi và người có sức khỏe kém.
- Bệnh nhân có số lượng tế bào máu bất thường.

Bệnh nhân suy gan hoặc thận nên được theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn liên quan đến colchicin.

Sử dụng đồng thời colchicin với các chất ức chế P-gp và/ hoặc các chất ức chế CYP3A4 trung bình hoặc mạnh làm tăng phơi nhiễm colchicin, có thể dẫn đến độc tính, kể cả tử vong. Nếu cần điều trị với thuốc ức chế P-gp hoặc thuốc ức chế CYP3A4 trung bình hoặc mạnh ở bệnh nhân có chức năng gan thận bình thường, nên giảm liều colchicin hoặc ngừng dùng colchicin.

#### ***Cảnh báo liên quan đến tá dược***

Viên nén COLCHICINE có chứa lactose, bệnh nhân không dung nạp galactose, thiếu Lapp lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

## **7. SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

### ***Phụ nữ có thai***

Colchicin gây độc tính di truyền ở *in vitro* và *in vivo*, gây quái thai trong các nghiên cứu trên động vật. Do đó chống chỉ định sử dụng colchicin trong thai kỳ.

Phụ nữ có khả năng mang thai nên sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong thời gian điều trị với colchicin.

### ***Phụ nữ cho con bú***

Colchicin được bài tiết vào sữa mẹ. Do đó, chống chỉ định sử dụng colchicin ở phụ nữ đang cho con bú.

### ***Khả năng sinh sản***

Sử dụng colchicin ở động vật làm giảm đáng kể sự sinh sản.

## **8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Chưa có dữ liệu chi tiết về ảnh hưởng của colchicin đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, cần phải tính đến khả năng gây buồn ngủ và chóng mặt.

## **9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**

### **Tương tác của thuốc:**

Colchicin là chất nền cho cả CYP3A4 và protein vận chuyển P-gp. Với sự có mặt của các chất ức chế CYP3A4 hoặc P-gp làm cho nồng độ colchicin trong máu tăng lên. Độc tính, kể cả trường hợp tử vong, đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời colchicin với các chất ức chế CYP3A4 hay P-gp như macrolid (clarithromycin và erythromycin), ciclosporin, ketoconazol, itraconazole, voriconazole, chất ức chế protease HIV, thuốc chẹn kênh calci (verapamil và diltiazem) và disulfiram.

Colchicin được chống chỉ định ở những bệnh nhân suy thận hoặc gan đang dùng một chất ức chế P-gp (ví dụ ciclosporin, verapamil hoặc quinidin) hoặc một chất ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ như ritonavir, atazanavir, indinavir, clarithromycin, telithromycin, itraconazol hoặc ketaconazol).

Giảm liều hoặc ngừng điều trị với colchicin được khuyến cáo ở những bệnh nhân có chức năng thận hoặc gan bình thường đang sử dụng một chất ức chế P-gp hoặc chất ức chế CYP3A4 mạnh là cần thiết.

Nên giảm 4 lần liều colchicin khi phối hợp với thuốc ức chế P-gp và/ hoặc thuốc ức chế CYP3A4 mạnh. Giảm 2 lần liều colchicin được khuyến cáo khi dùng đồng thời với thuốc ức chế CYP3A4 trung bình.

Tầm quan trọng của sự tương tác với các chất ức chế CYP3A4 mạnh và trung bình cũng như với các chất ức chế P-gp từ thực hiện trong các nghiên cứu *in vivo* được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Liều đơn 0,6 mg colchicin kèm hoặc không kèm:	Cỡ mẫu	% thay đổi các thông số dược động học của colchicin		Hướng dẫn giảm liều:
		C <sub>max</sub>	AOC <sub>0-t</sub>	
<b>Chất ức chế 3A4 mạnh</b> Clarithromycin 250 mg x 2 lần/ ngày trong 7 ngày Ketoconazol 200 mg x 2 lần/ ngày trong 5 ngày. Ritonavir 100 mg x 2 lần/ ngày trong 5 ngày	N=23	297	339	4 lần Đợt điều trị lặp lại cơn gout cấp tính không sớm hơn 3 ngày
	N=24	190	287	
	N=18	267	345	
<b>Chất ức chế 3A4 trung bình</b> Verapamil ER 240 mg x 1 lần/ ngày trong 5 ngày. Diltiazem ER 240 mg x 1 lần/ ngày trong 7 ngày. Nước bưởi chùm 240 mL x 2 lần/ ngày trong 4 ngày.	N=24	130	188	2 lần Đợt điều trị lặp lại cơn gout cấp tính không sớm hơn 3 ngày
	N=20	129	177	
	N=21	93	95	
<b>Chất ức chế P-gp</b> Cyclosporin 100 mg liều đơn	N=23	324	317	4 lần Đợt điều trị lặp lại cơn gout cấp tính không sớm hơn 3 ngày

Do tính chất của các tác dụng không mong muốn, nên thận trọng với việc sử dụng thuốc cùng lúc có thể ảnh hưởng đến số lượng tế bào máu hoặc có ảnh hưởng tiêu cực đến chức năng gan và/ hoặc thận.

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

Nước ép bưởi chùm có thể làm tăng nồng độ colchicin trong huyết tương. Do đó, không nên dùng nước ép bưởi chùm cùng với colchicin.

Sự giảm hấp thu cyanocobalamin (vitamin B<sub>12</sub>) có thể hồi phục được do chức năng thay đổi của niêm mạc ruột.

Nguy cơ bệnh về cơ và hội chứng tiêu cơ vân tăng lên khi sử dụng kết hợp giữa colchicin với các statin, fibrat, ciclosporin hoặc digoxin.

#### **Tương kỵ của thuốc:**

Không áp dụng.

## **10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

### **Các tác dụng không mong muốn theo tần suất và hệ cơ quan**

*Thường gặp, 1/100 ≤ ADR < 1/10*

Rối loạn dạ dày - ruột: Đau bụng, buồn nôn, nôn và tiêu chảy.

*Không rõ tần suất*

Máu và hệ lympho: Ức chế tủy xương gây giảm bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản và giảm tiểu cầu

Thần kinh: Viêm thần kinh ngoại biên, bệnh thần kinh.

Rối loạn dạ dày - ruột: Xuất huyết dạ dày - ruột.

Gan mật: Tổn thương gan.

Da và mô dưới da: Rụng tóc, phát ban.

Cơ xương và mô liên kết: Bệnh cơ và chứng tiêu cơ vân.

Tiết niệu: Tổn thương thận.

Sinh sản: Sự mất kinh, chứng thống kinh, giảm hoặc không có tinh trùng.

*Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác. Cần theo dõi chặt chẽ và khuyến cáo bệnh nhân thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*

## 11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Colchicin có giới hạn trị liệu hẹp và rất độc nếu sử dụng quá liều. Bệnh nhân có nguy cơ độc tính đặc biệt là những người bị suy thận hoặc suy gan, bệnh tiêu hóa hoặc tim mạch, và bệnh nhân cao tuổi.

Sau khi dùng quá liều colchicin, tất cả bệnh nhân, ngay cả khi không có triệu chứng sớm, nên được đánh giá y tế ngay.

### *Triệu chứng*

Các triệu chứng của quá liều có thể bị trì hoãn (trung bình khoảng 3 giờ sau khi dùng thuốc): Buồn nôn, nôn mửa, đau bụng, viêm dạ dày-ruột kèm xuất huyết, giảm thể tích dịch, rối loạn điện giải, tăng bạch cầu, hạ huyết áp trong các trường hợp nặng. Giai đoạn hai với các biến chứng đe dọa sự sống sẽ xảy ra sau 24 đến 72 giờ sau khi dùng thuốc: Rối loạn chức năng đa cơ quan, suy thận cấp, bản loạn, hôn mê, đau thần kinh vận động và cảm giác ngoại biên, ức chế cơ tim, giảm toàn thể huyết cầu, loạn nhịp tim, suy hô hấp, hội chứng đông máu tiêu hủy. Tử vong thường là kết quả của chứng suy hô hấp và trụy tim mạch. Nếu bệnh nhân còn sống, phục hồi có thể đi kèm với sự tăng bạch cầu và chứng rụng tóc đảo ngược được bắt đầu khoảng một tuần sau khi uống thuốc.

### *Điều trị*

Không có thuốc giải độc.

Loại bỏ độc tố bằng cách rửa dạ dày trong vòng một giờ sau ngộ độc cấp.

Xem xét sử dụng than hoạt tính đường uống ở người lớn đã sử dụng liều nhiều hơn 0,1 mg/kg thể trọng trong vòng 1 giờ và ở trẻ em đã ăn bất kỳ số liều lượng nào trong vòng 1 giờ sau khi uống thuốc.

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

Theo dõi chặt chẽ về lâm sàng và sinh học trong bệnh viện.

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ: Kiểm soát hô hấp, duy trì huyết áp và tuần hoàn, điều chỉnh sự mất cân bằng dịch và điện giải.

Liều gây chết rất khác nhau (7 - 65 mg liều đơn) đối với người lớn nhưng nói chung khoảng 20 mg.

## 12. DƯỢC LỰC HỌC

**Mã ATC:** M04AC01.

**Nhóm dược lý:** Nhóm thuốc điều trị gout không có ảnh hưởng trên chuyển hóa acid uric.

Colchicin, một dẫn chất của phenanthren, lấy được từ cây *Colchicum* (cây Bả chó). Tác dụng dược lý chính của colchicin là chống bệnh gout. 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 gout của colchicin chưa được biết đầy đủ, thuốc làm giảm đáp ứng viêm đối với lắng đọng các tinh thể mononatri 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. Colchicin cũng ngăn cản natri urat lắng đọng bằng cách trực tiếp làm bạch cầu đa nhân giảm sản xuất acid lactic và giảm thực bào nên gián tiếp giảm tạo acid (tính acid tạo thuận lợi cho các vi tinh thể urat lắng đọng). Khi uống colchicin trong vài giờ đầu đợt gout 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 đứng hàng thứ hai, vì dễ gây độc khi dùng liều cao, nên có thể dùng để điều trị đợt gout 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 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 B<sub>12</sub>), 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.

### 13. DƯỢC ĐỘNG HỌC

#### **Hấp thu:**

Colchicin được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn sau khi dùng đường uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 30 - 120 phút sau khi uống.

#### **Phân bố:**

Colchicin gắn kết với protein huyết tương khoảng 30%. 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 nếu uống dài ngày với liều 1 - 1,5 mg/ ngày, nồng độ đỉnh của thuốc trong sữa tương tự nồng độ trong huyết thanh và dao động từ 1,9 - 8,6 ng/ mL.

#### **Chuyển hóa:**

Colchicin được chuyển hóa một phần ở gan.

#### **Thải trừ:**

Thời gian bán thải của thuốc từ 3 - 10 tiếng. Colchicin được bài tiết phần lớn (khoảng 80%) dưới dạng biến đổi và không biến đổi qua phân. 10 - 20% được bài tiết qua nước tiểu.

#### **Dược động học trên đối tượng đặc biệt**

##### **Suy thận**

Colchicin được bài tiết một phần qua nước tiểu ở người khỏe mạnh. Độ thanh thải của colchicin giảm ở người suy thận. Độ thanh thải toàn phần của colchicin giảm 75% ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối đang điều trị bằng thẩm phân máu.

Ảnh hưởng của suy thận đến dược động học của colchicin được đánh giá trong một nghiên cứu ở bệnh nhân mắc bệnh sốt Địa Trung Hải có tính gia đình, 5 phụ nữ và 4 người đàn ông, với 4 người suy thận và 5 người không suy thận. Tuổi trung bình là 30 (khoảng 19 - 42 tuổi). Tất cả 5 bệnh nhân bị suy thận đều có chứng amyloidosis, 4 bệnh nhân được thẩm tách máu định kỳ và 1 người có nồng độ creatinin huyết thanh 15 mL/ phút. Do đó họ có thể được phân loại là suy thận nặng. Đối tượng nhận được 1 mg colchicin trừ 1 đối tượng bị xơ gan, người nhận được 500 microgam. Độ thanh thải của colchicin giảm 4 lần ở những bệnh nhân bị suy thận so với những người có chức năng thận bình thường ( $0,168 \pm 0,063$  L/ h/ kg so với  $0,727 \pm 0,110$  L/ h/ kg). Thời gian bán thải là  $18,8 \pm 1,2$  giờ đối với những bệnh nhân suy thận nặng và  $4,4 \pm 1,0$  giờ đối với những người có chức năng thận bình thường. Thể tích phân bố tương tự nhau giữa các nhóm. Bệnh nhân bị xơ gan có độ thanh thải thấp hơn 10 lần so với những người có chức năng thận bình thường.

##### **Trẻ em**

Không có dữ liệu trên trẻ em.

### 14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 10 vỉ (Nhôm - Nhôm) x 10 viên.

**15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG VÀ TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG**

**Điều kiện bảo quản:** Để thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30<sup>0</sup>C và ngoài tầm với của trẻ em.

**Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**Tiêu chuẩn chất lượng:** Tiêu chuẩn Nhà sản xuất.

**16. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT**

*Sản xuất tại:*



**DAVIPHARM**

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ  
(DAVIPHARM)**

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát,  
Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.687 Fax: 0274.3567.688

**17. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC**