



Rx

**FELDENE®**

## CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT

Thuốc bán theo đơn.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Không dùng quá liều chỉ định.

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

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Không dùng thuốc đã quá hạn dùng.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Các NSAID có thể làm tăng nguy cơ các biến cố nghiêm trọng về huyết khối tim mạch, nhồi máu cơ tim và đột quỵ, có thể dẫn đến tử vong. Bác sĩ và bệnh nhân nên cảnh giác trước sự phát triển của những biến cố này, ngay cả khi không có những biểu hiện của bệnh tim trước đó. Nên thông báo cho bệnh nhân về các dấu hiệu và/hoặc những triệu chứng nhiễm độc về tim mạch nghiêm trọng và các bước xử lý khi có những triệu chứng đó. Đọc kỹ mục **Chống chỉ định** và **Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**.

### 1- TÊN SẢN PHẨM

**FELDENE®**

### 2- THÀNH PHẦN ĐỊNH LƯỢNG VÀ ĐỊNH TÍNH

Feldene chứa hoạt chất là piroxicam 20mg – dạng viên nén phân tán.

### 3- DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén phân tán.

### 4- ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

#### 4.1 Chỉ định điều trị

Piroxicam là thuốc chống viêm không steroid (NSAID) dùng trong nhiều trường hợp khác nhau để chống viêm và/hoặc giảm đau, như viêm khớp dạng thấp, viêm khớp dạng thấp ở thiếu niên, bệnh khớp thoái hoá, viêm cột sống dính khớp, rối loạn cấp tính cơ – xương, gút cấp tính, đau sau phẫu thuật và sau chấn thương cấp tính, còn dùng điều trị chứng thống kinh nguyên phát ở bệnh nhân  $\geq 12$  tuổi và để hạ sốt giảm đau do viêm cấp tính đường hô hấp trên.

#### 4.2 Liều lượng và cách dùng

Có thể giảm thiểu các tác dụng không mong muốn bằng cách sử dụng liều thấp nhất có hiệu lực trong thời gian ngắn nhất có thể để kiểm soát các triệu chứng.

Liều dùng:

Với viêm khớp dạng thấp, bệnh khớp thoái hoá, viêm cột sống dính khớp: liều khởi đầu là 20mg một lần duy nhất mỗi ngày. Phần lớn bệnh nhân được điều trị duy trì với liều 20mg/ngày. Một số ít bệnh nhân có thể duy trì với liều 10mg/ngày (Xem mục **4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**, phần **Ảnh hưởng trên hệ tiêu hóa**).

*Bệnh gút cấp tính:*

Với đặc tính an toàn trên hệ tiêu hóa (xem các mục **4.3 Chống chỉ định** và **4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**), khi NSAID được chỉ định, không sử dụng piroxicam như liệu pháp điều trị đầu tiên trong bệnh gút cấp tính. Vì lý do tương tự, không sử dụng piroxicam để điều trị bệnh gút cấp tính ở bệnh nhân có nguy cơ cao nhất xuất hiện các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên đường tiêu hóa (xem mục **4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**). Liệu pháp điều trị nên được khởi đầu bằng liều đơn 40mg, tiếp theo dùng liều 40mg mỗi ngày trong từ 4 đến 6 ngày sau đó, uống một lần hoặc chia thành nhiều lần. Không chỉ định piroxicam kéo dài để kiểm soát bệnh gút.

*Rối loạn cấp tính cơ xương:*

Với đặc tính an toàn trên hệ tiêu hóa (xem các mục **4.3 Chống chỉ định** và **4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**), khi NSAID được chỉ định, không sử dụng piroxicam như liệu pháp điều trị đầu tiên trong rối loạn cơ xương cấp tính. Vì lý do tương tự, không sử dụng piroxicam để điều trị rối loạn cơ xương cấp tính ở bệnh nhân có nguy cơ cao nhất xuất hiện các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên đường tiêu hóa (xem mục **4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**). Khởi đầu bằng mỗi ngày 40mg trong 2 ngày đầu, uống một lần hoặc chia thành nhiều lần. Trong thời gian điều trị từ 7 đến 14 ngày còn lại, cần giảm liều xuống 20mg/ngày.

*Đau sau phẫu thuật và sau chấn thương:* Liều đề nghị là 20mg, dùng một lần duy nhất mỗi ngày.

*Chứng thống kinh:*

Vì đặc tính an toàn trên hệ tiêu hóa (xem các mục **4.3 Chống chỉ định** và **4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**), khi NSAID được chỉ định, không sử dụng piroxicam như liệu pháp điều trị đầu tiên trong chứng thống kinh. Vì lý do tương tự, không sử dụng piroxicam để điều trị chứng thống kinh ở bệnh nhân có nguy cơ cao nhất xuất hiện các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên đường tiêu hóa (xem mục **4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**). Điều trị chứng thống kinh nguyên phát được khởi đầu với liều 40mg ngay khi có triệu chứng, uống một lần duy nhất mỗi ngày trong 2 ngày đầu. Sau đó, tiếp tục điều trị với liều 20mg/ngày trong 1-3 ngày sau nếu cần thiết.

*Viêm đường hô hấp trên:* Liều dùng cho người lớn là 10mg hoặc 20mg, uống một lần mỗi ngày trong 5-7 ngày.

**Liều dùng cho trẻ em**

*Viêm khớp dạng thấp ở thiếu niên (Juvenile Rheumatoid Arthritis)*

Liều dùng cho trẻ em bị viêm khớp dạng thấp dựa vào cân nặng như sau:

<u>Cân nặng (kg)</u>	<u>Liều (mg)</u>
< 15	5
16 – 25	10
26 – 45	15
> 46	20

Nên uống thuốc 1 lần trong ngày. Có thể dùng viên nén phân tán để đạt được liều dùng chính xác.

Cách dùng:

*Đường uống (viên nén phân tán):*

Có thể nuốt cả viên nén phân tán piroxicam với các loại nước, hoặc có thể hòa tan trong ít nhất 50ml nước lọc rồi uống.

*Sử dụng phối hợp:*

Tổng liều piroxicam hàng ngày, dù phối hợp các dạng bào chế khác nhau, như viên nang, viên nén phân tán, dạng tan nhanh, thuốc đạn, thuốc tiêm bắp, cũng không được vượt quá liều tối đa hàng ngày đã chỉ định trên đây.

**4.3. Chống chỉ định**

Chống chỉ định sử dụng piroxicam trong các trường hợp sau:

Bệnh nhân có tiền sử bị loét, xuất huyết hoặc thủng đường tiêu hóa.

Bệnh nhân loét dạ dày – tá tràng tiến triển.

Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với piroxicam hay bất cứ tá dược nào của thuốc. Có mẫn cảm chéo giữa piroxicam với aspirin và các NSAID khác. Không dùng piroxicam cho bệnh nhân có gặp các triệu chứng như hen, polyp mũi, phù mạch hoặc mày đay khi sử dụng aspirin và các thuốc NSAID khác.

Điều trị giảm đau trong phẫu thuật bắc cầu mạch vành (coronary artery bypass graft – CABG)

Bệnh nhân suy gan và suy thận nặng.

Bệnh nhân suy tim nặng.

**4.4. Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng:**

Nên tránh phối hợp piroxicam với các NSAID không phải aspirin dùng toàn thân khác bao gồm cả các chất ức chế COX-2. Việc sử dụng đồng thời một NSAID toàn thân với một NSAID toàn thân khác có thể làm tăng tần suất bị loét và xuất huyết đường tiêu hóa.

**Nguy cơ huyết khối tim mạch**

Các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), không phải aspirin, dùng đường toàn thân, có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối tim mạch, bao gồm cả nhồi máu cơ tim và đột quỵ, có thể dẫn đến tử vong. Nguy cơ này có thể xuất hiện sớm trong vài tuần đầu dùng thuốc và có thể tăng lên theo thời gian dùng thuốc. Nguy cơ huyết khối tim mạch được ghi nhận chủ yếu ở liều cao.

Bác sĩ cần đánh giá định kỳ sự xuất hiện của các biến cố tim mạch, ngay cả khi bệnh nhân không có các triệu chứng tim mạch trước đó. Bệnh nhân cần được cảnh báo về các triệu chứng



của biến cố tim mạch nghiêm trọng và cần thăm khám bác sĩ ngay khi xuất hiện các triệu chứng này.

Để giảm thiểu nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi, cần sử dụng piroxicam ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

### **Cao huyết áp**

Cũng như tất cả các NSAID khác, piroxicam có thể gây ra cao huyết áp hoặc làm xấu hơn tình trạng cao huyết áp sẵn có, cũng như có thể góp phần làm tăng tỷ lệ các biến cố về tim mạch. Nên sử dụng thận trọng các NSAID, trong đó có piroxicam cho bệnh nhân cao huyết áp. Nên kiểm soát chặt chẽ huyết áp của bệnh nhân trong suốt thời gian bắt đầu điều trị với piroxicam và trong cả giai đoạn điều trị.

### **Tích trữ nước và phù**

Cũng giống như các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin, đã thấy có hiện tượng tích trữ nước và phù ở bệnh nhân dùng NSAID, trong đó có piroxicam. Vì vậy, nên thận trọng khi dùng piroxicam cho bệnh nhân có những đe dọa tiềm tàng về chức năng tim hoặc có những bệnh trạng khác có thể dẫn đến hoặc bị nặng thêm do giữ nước. Nên theo dõi chặt chẽ bệnh nhân bị suy tim sung huyết hoặc cao huyết áp.

### **Ảnh hưởng trên hệ tiêu hóa**

Các NSAID bao gồm piroxicam có thể gây ra những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên đường tiêu hóa, bao gồm viêm, xuất huyết, loét và thủng dạ dày, ruột non, ruột già, có thể dẫn đến tử vong. Dùng liều lớn hơn 20 mg mỗi ngày dẫn đến gia tăng nguy cơ xuất hiện tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa. Bằng chứng từ các nghiên cứu quan sát cho thấy piroxicam có thể dẫn đến nguy cơ cao gây độc tính nghiêm trọng trên đường tiêu hóa, so với các NSAID khác. Khi xuất hiện xuất huyết tiêu hóa hay loét đường tiêu hóa ở bệnh nhân đang dùng piroxicam, nên dừng điều trị. Những bệnh nhân có nhiều nguy cơ xuất hiện các biến chứng đường tiêu hóa khi dùng NSAID là người già, người mắc bệnh tim mạch, dùng cùng với thuốc aspirin, corticosteroid, thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc, bệnh nhân sử dụng rượu hoặc bệnh nhân có tiền sử hoặc đang bị bệnh đường tiêu hóa như loét, xuất huyết tiêu hóa hoặc bị viêm. Vì vậy, nên thận trọng khi dùng piroxicam cho những bệnh nhân trên (xem các mục **4.2 Liều lượng và cách dùng** và **4.3 Chống chỉ định**).

### **Ảnh hưởng trên thận**

Trong một số trường hợp hiếm, NSAID có thể gây viêm thận kẽ, viêm cầu thận, hoại tử nhu và hội chứng thận hư. NSAID ức chế sự tổng hợp prostaglandin (PG) thận, mà PG lại có vai trò hỗ trợ duy trì tưới máu thận ở người, vì vậy mà lưu lượng máu thận và thể tích máu thận bị suy giảm. Ở những bệnh nhân này, dùng NSAID sẽ làm cho thận mất bù và thường có thể phục hồi trở lại trạng thái ban đầu sau khi ngừng dùng NSAID. Những bệnh nhân có nguy cơ cao nhất với phản ứng như vậy là người suy tim sung huyết, xơ gan, hội chứng thận hư và đang có bệnh thận. Cần theo dõi cẩn thận những người này khi dùng NSAID.

Thận trọng khi bắt đầu điều trị piroxicam cho bệnh nhân bị mất nước nặng. Cũng nên thận trọng với những bệnh nhân bị bệnh thận (Xem mục **4.3 Chống chỉ định**).

Vì piroxicam và các sản phẩm chuyển hóa của thuốc được thải trừ nhiều qua thận nên cần xem xét dùng liều thấp hơn cho những bệnh nhân suy chức năng thận và cần theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân đó (Xem mục **4.3 Chống chỉ định** và mục **5.2 Các đặc tính dược động học**).

### **Tác động trên gan**

Piroxicam có thể gây viêm gan và vàng da gây tử vong. Mặc dù phản ứng này là hiếm gặp, nhưng nếu thấy xét nghiệm chức năng gan có sự bất thường kéo dài hoặc nặng hơn, nếu đau hiệu và triệu chứng lâm sàng cho thấy đã xuất hiện bệnh gan hoặc các biểu hiện toàn thân xảy ra (ví dụ: tăng bạch cầu ưa eosin, phát ban, v.v...), cần ngưng sử dụng piroxicam.

### **Các phản ứng trên da**

Rất hiếm các phản ứng nghiêm trọng trên da đôi khi dẫn đến tử vong, bao gồm viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens – Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc có liên quan đến sử dụng NSAID, bao gồm piroxicam đã được báo cáo. Bệnh nhân có nguy cơ cao nhất bị những biến cố này trong giai đoạn đầu của quá trình điều trị, phần lớn các trường hợp bị các tác dụng không mong muốn này trong tháng đầu tiên điều trị. Nên ngừng dùng piroxicam ngay khi thấy xuất hiện mẩn ngứa ở da, tổn thương ở niêm mạc hoặc bất kỳ dấu hiệu mẩn cảm nào.

### **Ảnh hưởng về nhãn khoa**

Vì đã có những báo cáo về tác dụng không mong muốn của NSAID đối với mắt, khuyến cáo bệnh nhân làm những đánh giá về nhãn khoa khi có rối loạn thị giác khi dùng piroxicam.

### **Những người có enzym CYP2C9 chuyển hóa kém**

Bệnh nhân được xác định hoặc nghi ngờ là có enzym CYP2C9 chuyển hóa kém dựa trên bệnh sử/ trải nghiệm trước đó với các cơ chất CYP2C9 khác nên thận trọng khi dùng piroxicam vì nồng độ thuốc trong huyết tương có thể trở nên cao bất thường do giảm độ thanh thải qua chuyển hóa (xem mục **5.2 Các đặc tính dược động học**, phần **Dược lý di truyền**).

### **Sử dụng với các thuốc chống đông đường uống**

Việc sử dụng đồng thời các NSAID, kể cả piroxicam, với các thuốc chống đông đường uống làm tăng nguy cơ xuất huyết đường tiêu hóa và xuất huyết không thuộc đường tiêu hóa và cần được sử dụng thận trọng. Thuốc chống đông đường uống bao gồm thuốc chống đông loại warfarin/coumarin và các thuốc chống đông dùng qua đường uống loại mới (ví dụ: apixaban, dabigatran, rivaroxaban). Quá trình chống đông/ INR (International Normalized Ratio - Tỷ số bình thường hóa quốc tế) cần được theo dõi ở những bệnh nhân sử dụng thuốc chống đông loại warfarin/coumarin (xem mục **4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**).

### **Tổng thể**

Khi dùng để làm giảm đau và chống viêm đường hô hấp trên, cần nhớ rằng NSAID chỉ là liệu pháp chữa triệu chứng. Trong những trường hợp đó, cần cân nhắc phối hợp với thuốc kháng khuẩn thích hợp.

### **4.5. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**

#### *Acetylsalicylic Acid:*

Cũng như các NSAID khác, không nên phối hợp piroxicam với acetylsalicylic acid hoặc dùng 2 NSAID cùng lúc vì chưa đủ dữ liệu để chứng minh rằng việc kết hợp sẽ cho kết quả tốt hơn sử dụng đơn độc 1 thuốc và khả năng bị những tác dụng không mong muốn sẽ tăng lên.

Các nghiên cứu trên người cho thấy việc sử dụng phối hợp piroxicam với acetylsalicylic acid sẽ làm giảm nồng độ piroxicam trong huyết tương còn khoảng 80% mức bình thường.

Piroxicam cản trở tác dụng kháng tiêu cầu của aspirin liều thấp và do đó có thể ảnh hưởng tới việc điều trị dự phòng bằng aspirin cho bệnh tim mạch.

#### *Các thuốc chống đông:*



Đã có một số hiếm trường hợp xuất huyết khi dùng piroxicam cho những bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông máu dạng coumarin. Nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ khi dùng đồng thời piroxicam với các thuốc chống đông đường uống.

Cũng như các NSAID khác, piroxicam làm giảm kết tập tiểu cầu và kéo dài thời gian chảy máu. Cần chú ý tác dụng này khi xét nghiệm thời gian chảy máu.

*Thuốc kháng acid:*

Dùng cùng với các thuốc kháng acid không làm ảnh hưởng tới nồng độ piroxicam trong huyết tương.

*Thuốc hạ huyết áp bao gồm các thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển (ACE), thuốc kháng thụ thể angiotensin II (AIIA) và thuốc chẹn beta:*

Các NSAID có thể làm giảm tác dụng của các thuốc lợi tiểu và hạ huyết áp bao gồm thuốc ức chế ACE, AIIA và thuốc chẹn beta.

Trên bệnh nhân suy chức năng thận (ví dụ bệnh nhân mất nước hoặc người cao tuổi có nguy cơ suy giảm chức năng thận), việc phối hợp một thuốc ức chế men chuyển hoặc kháng thụ thể angiotensin II và/hoặc thuốc lợi tiểu với một thuốc ức chế cyclo-oxygenase có thể làm tăng nguy cơ gây hồng chức năng thận, bao gồm suy thận cấp, thường là có thể phục hồi.

Nên cân nhắc đến khả năng xuất hiện các tương tác trên cho bệnh nhân dùng piroxicam cùng với thuốc ức chế men chuyển hoặc kháng angiotensin II và/hoặc thuốc lợi tiểu. Vì vậy, nên thận trọng khi dùng các thuốc trên cùng nhau, đặc biệt là với người cao tuổi. Nên bù nước đủ và theo dõi chức năng thận của bệnh nhân khi bắt đầu điều trị phối hợp và theo dõi định kỳ sau đó.

*Các glycosid tim (digoxin và digitoxin):*

Các NSAID có thể làm nặng thêm tình trạng suy tim, giảm tốc độ lọc cầu thận (Glomerule filtration rate – GFR) và tăng nồng độ glycosid trong huyết tương. Phối hợp digoxin hoặc digitoxin với piroxicam không làm ảnh hưởng tới nồng độ của piroxicam cũng như của digoxin/digitoxin trong huyết tương.

*Cimetidin:*

Các kết quả từ 2 nghiên cứu độc lập cho thấy cimetidin làm tăng nhẹ sự hấp thu của piroxicam, nhưng không làm thay đổi đáng kể các thông số về thải trừ. Cimetidin làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC<sub>0-120 giờ</sub>) và C<sub>max</sub> của piroxicam khoảng 13% - 15%. Hằng số tốc độ thải trừ và thời gian bán thải không có khác biệt đáng kể. Sự tăng nhẹ nhưng có ý nghĩa về độ hấp thu nhiều khả năng không có ý nghĩa lâm sàng.

*Cholestyramin:*

Cholestyramin cho thấy có tác dụng làm tăng sự thải trừ theo đường uống và giảm thời gian bán thải của piroxicam. Để giảm thiểu tương tác này, phải đảm bảo uống piroxicam trước cholestyramin ít nhất 2 giờ hoặc sau ít nhất 6 giờ.

*Corticosteroid:*

Tăng nguy cơ loét hoặc xuất huyết tiêu hóa.

*Cyclosporin:*

Tăng nguy cơ nhiễm độc thận.

*Lithium và các chất khác gắn với protein:*

Piroxicam kết hợp mạnh với protein-huyết tương, vì vậy nó có thể đẩy các thuốc khác khỏi protein-huyết tương. Bác sĩ nên theo dõi chặt chẽ bệnh nhân để thay đổi liều dùng nếu cần khi dùng piroxicam cho bệnh nhân đang dùng các thuốc gắn mạnh với protein huyết tương. Đã có báo cáo về việc các NSAID, bao gồm piroxicam làm tăng nồng độ ở trạng thái bền vững của lithium trong huyết tương. Khuyến cáo theo dõi nồng độ lithium khi bắt đầu điều trị, khi điều chỉnh và ngừng dùng piroxicam.

#### *Methotrexat:*

Khi methotrexat được dùng cùng lúc với các NSAID, kể cả piroxicam, các NSAID có thể làm giảm độ thanh thải của methotrexat dẫn đến tăng nồng độ methotrexat- trong huyết tương. Khuyến cáo cần sử dụng thận trọng, đặc biệt ở bệnh nhân dùng methotrexat liều cao.

#### *Tacrolimus:*

Có khả năng tăng nguy cơ nhiễm độc thận khi dùng piroxicam với tacrolimus.

### **4.6. Khả năng sinh sản, khi mang thai và cho con bú**

#### *Khả năng sinh sản*

Dựa trên cơ chế tác dụng, việc sử dụng các NSAID, bao gồm piroxicam, có thể gây trì hoãn hoặc ngăn cản sự rụng trứng, liên quan đến hiện tượng vô sinh có thể phục hồi ở một số phụ nữ. Những phụ nữ khó thụ thai hay đang chữa vô sinh, cần cân nhắc việc ngừng dùng các NSAID, bao gồm cả piroxicam.

#### *Phụ nữ có thai*

Mặc dầu chưa thấy tác dụng gây quái thai trên động vật, không nên dùng piroxicam trong thai kỳ. Piroxicam ức chế tổng hợp và giải phóng prostaglandin qua ức chế có hồi phục enzym cyclooxygenase. Tác dụng này là chung cho các NSAID, sẽ làm tăng tỷ lệ đẻ khó và kéo dài thời gian trở dạ ở động vật có thai khi tiếp tục dùng thuốc trong cuối thai kỳ. NSAID cũng làm tăng sự đông động mạch phổi ở trẻ sơ sinh. Vì vậy, không nên dùng piroxicam trong khoảng thời gian 3 tháng cuối thai kỳ.

Ức chế tổng hợp prostaglandin có thể gây ảnh hưởng bất lợi đến thai kỳ. Dữ liệu từ các nghiên cứu dịch tễ cho thấy nguy cơ sảy thai tự phát tăng lên sau khi dùng các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin trong giai đoạn sớm của thai kỳ. Dùng các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin trên động vật cho thấy nguy cơ sảy thai tăng lên ở giai đoạn trước và sau khi phơi làm tổ.

Nếu được sử dụng trong khoảng thời gian 3 tháng giữa thai kỳ hoặc cuối thai kỳ, NSAIDs có thể gây rối loạn chức năng thận ở thai nhi và có thể dẫn đến giảm thể tích nước ối hoặc thiếu ối ở những trường hợp nặng. Những tác động như vậy có thể xảy ra ngay sau khi bắt đầu điều trị và thường có thể hồi phục. Phụ nữ có thai sử dụng piroxicam cần được theo dõi chặt chẽ thể tích nước ối.

#### *Phụ nữ đang cho con bú*

Khi bắt đầu dùng thuốc và khi dùng dài ngày (52 ngày), quan sát thấy piroxicam có xuất hiện trong sữa mẹ với nồng độ khoảng 1% - 3% so với nồng độ trong huyết tương của người mẹ. Không có tích lũy piroxicam ở sữa liên quan đến nồng độ thuốc trong huyết tương. Không dùng piroxicam cho người mẹ thời kỳ cho con bú vì chưa xác định được độ an toàn trong lâm sàng.

### **4.7. Ảnh hưởng tới khả năng lái xe và vận hành máy móc**

Chưa có nghiên cứu cụ thể về tác động của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Các hiện tượng như chóng mặt, ngủ gà, hoa mắt và nhìn mờ đã được báo cáo, do vậy bệnh nhân nên được cảnh báo trước về các tác dụng không mong muốn này trước khi lái xe hay vận hành máy móc.

#### 4.8. Tác dụng không mong muốn

Piroxicam nói chung được dung nạp tốt. Những triệu chứng trên đường tiêu hoá hay gặp nhất, nhưng trong phần lớn các trường hợp không ảnh hưởng đến quá trình điều trị.

Các kết quả đánh giá về trạng thái niêm mạc đường tiêu hóa và tổn thương xuất huyết ở ruột cho thấy liều piroxicam 20mg/ngày dùng một lần hay chia nhiều lần ít gây kích ứng đường tiêu hóa rõ rệt so với acetylsalicylic acid.

*Rối loạn máu và hệ bạch huyết:* Thiếu máu, thiếu máu bất sản, tăng bạch cầu ưa eosin, thiếu máu tan huyết, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

*Rối loạn hệ miễn dịch:* Sốc phản vệ, bệnh huyết thanh.

*Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:* Biếng ăn, tăng đường huyết, hạ đường huyết, tích trữ nước.

*Rối loạn tâm thần:* Trầm cảm, mơ bất thường, ảo giác, mất ngủ, lẫn lộn, thay đổi tính tình, căng thẳng.

*Rối loạn hệ thần kinh:* Viêm màng não vô khuẩn, chóng mặt, đau đầu, dị cảm, ngứa gà, hoa mắt.

*Rối loạn mắt:* Nhìn mờ, kích ứng mắt, sưng mắt.

*Rối loạn tai và tai trong:* Giảm thính lực, ù tai.

*Rối loạn tim:* Tim đập nhanh, nguy cơ huyết khối tim mạch (xem thêm mục **4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**).

*Rối loạn mạch máu:* Viêm mạch, cao huyết áp.

*Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất:* Viêm phế quản, khó thở, chảy máu cam.

*Rối loạn đường tiêu hóa:* Khó chịu ở bụng, đau bụng, táo bón, tiêu chảy, đau thượng vị, đầy hơi, viêm dạ dày, xuất huyết tiêu hóa (bao gồm nôn ra máu và đi ngoài ra phân đen), khó tiêu, buồn nôn, viêm tụy, thủng đường tiêu hóa, viêm miệng, loét, nôn (Xem mục **4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**, phần **Ảnh hưởng trên hệ tiêu hóa**).

*Rối loạn gan mật:* Viêm gan dẫn đến tử vong, vàng da.

*Rối loạn hệ sinh sản và vú:* Giảm khả năng sinh sản ở nữ giới.

*Rối loạn da và mô liên kết:* Rụng tóc, phù mạch, viêm da tróc vảy, hồng ban đa dạng, ban xuất huyết không giảm tiểu cầu (Henoch-Schoenlein), nấm móng, các phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, ngứa, phát ban trên da, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc (bệnh Lyell), mày đay, các phản ứng gây bong nước, rộp nước (Xem mục **4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**, phần **Các phản ứng trên da**).

*Rối loạn thận và đường tiết niệu:* Hội chứng thận hư, viêm cầu thận, viêm thận kẽ, suy thận.

*Rối loạn chung và tại nơi điều trị:* Phù (chủ yếu tại mắt cá chân)

*Các phản ứng khác:* ANA dương tính, tăng BUN và creatinin có hồi phục, giảm hemoglobin và hematocrit không liên quan đến xuất huyết tiêu hóa, tăng transaminas huyết thanh, giảm cân, tăng cân.

#### 4.9. Quá liều

Khi quá liều piroxicam, cần có biện pháp điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ. Các nghiên cứu cho thấy dùng than hoạt tính làm giảm hấp thu và tái hấp thu piroxicam, nên làm giảm tổng lượng hoạt chất.



Mặc dù cho đến nay chưa có nghiên cứu, nhưng thẩm tách máu nhiều khả năng không giúp làm tăng đào thải piroxicam, vì thuốc gắn mạnh vào protein huyết tương.

## 5- CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC

### 5.1. Các đặc tính dược lực học

Piroxicam là thuốc chống viêm không steroid (NSAID), nhưng cũng hạ sốt và giảm đau. Dùng piroxicam trên động vật thí nghiệm cũng có thể điều trị phù, ban đỏ, tăng sinh mô, sốt, đau. Piroxicam có hiệu lực không phụ thuộc vào bệnh căn của viêm. Mặc dù chưa hoàn toàn rõ cơ chế tác dụng của thuốc, các những nghiên cứu độc lập *in vitro* và *in vivo* đã cho thấy piroxicam có tương tác với nhiều giai đoạn của đáp ứng miễn dịch và viêm. Cơ chế chính là ức chế có hồi phục các cyclooxygenase (COX) thông qua việc ức chế tổng hợp prostaglandin. Do các prostaglandin là chất trung gian hóa học gây viêm, sốt và đau, nên ức chế tổng hợp prostaglandin có thể dẫn đến tác dụng chống viêm, hạ sốt và giảm đau. Các cơ chế chống viêm khác bao gồm: ức chế kết tập bạch cầu trung tính, ức chế sự di cư của bạch cầu đa nhân và đơn nhân vào vùng viêm, ức chế sự giải phóng enzym lysosom khỏi bạch cầu đã được kích thích, ức chế sự tạo ra anion superoxid bởi bạch cầu trung tính và làm giảm sản xuất yếu tố dạng thấp ở cả toàn thân và ở hoạt dịch ở những bệnh nhân viêm khớp dạng thấp mà có yếu tố thấp huyết thanh dương tính.

Đã xác định piroxicam không kích thích trực tuyến yên - thượng thận. Nghiên cứu *in vitro* không thấy thuốc có tác dụng bất lợi trên chuyển hoá của sun.

Nghiên cứu lâm sàng cho thấy piroxicam có tác dụng giảm đau ở nhiều bệnh căn (đau sau mổ, đau sau rạch âm hộ, đau sau chấn thương). Tác dụng giảm đau thấy rõ ngay.

Trong chứng thống kinh nguyên phát, có hiện tượng tăng hàm lượng prostaglandin ở nội mạc tử cung gây co thắt quá mức tử cung làm cho tử cung bị thiếu máu cục bộ và đau. Piroxicam là chất ức chế mạnh sự tổng hợp prostaglandin, nên làm giảm sự co thắt tử cung, do đó có hiệu lực điều trị chứng thống kinh nguyên phát.

### 5.2. Các đặc tính dược động học

#### Hấp thu và phân bố:

Piroxicam hấp thu tốt sau khi uống. Uống trong bữa ăn làm giảm tốc độ, nhưng không làm giảm lượng hấp thu. Nồng độ trong huyết tương được giữ ổn định trong ngày khi dùng liều duy nhất. Tiếp tục điều trị với liều 20mg/ngày trong 1 năm cũng vẫn tạo ra hàm lượng trong máu tương đương như ở hàm lượng lần đầu trong trạng thái ổn định.

Nồng độ thuốc trong huyết tương tỷ lệ với các liều 10mg và 20mg và thường đạt tối đa sau khi dùng 3-5 giờ. Liều đơn 20mg thường tạo nồng độ đỉnh/huyết tương là 1,5-2,0 microgam/mL, còn nếu truyền liên tục 20mg, thì nồng độ đỉnh thường ổn định ở 3-8 microgam/mL. Hầu hết bệnh nhân đạt hàm lượng ổn định trong huyết tương sau 7-12 ngày.

Điều trị với liều 40mg/ngày trong 2 ngày đầu, sau đó là 20mg/ngày cho phép đạt tỷ lệ phân trăm cao (khoảng 76%) để đạt trạng thái hàm lượng ổn định ngay sau liều thứ hai. Hàm lượng ổn định, AUC và thời gian bán thải tương đương với chế độ 20mg/ngày.

Một nghiên cứu đa liều so sánh về dược động học và sinh khả dụng của piroxicam dạng giải phóng nhanh (FDDF) với viên nang cho thấy sau khi được dùng liều 1 lần/ngày trong 14 ngày, đồ thị về nồng độ trung bình theo thời gian của dạng viên nang và FDDF gần như trùng nhau. Không có sự khác biệt rõ ràng giữa  $C_{max}$ ,  $C_{min}$ ,  $T_{1/2}$  và  $T_{max}$  ở trạng thái ổn định. Nghiên cứu này cho thấy piroxicam FDDF (dạng giải phóng nhanh) tương đương sinh học với viên nang sau khi

dùng liều 1 lần/ngày. Các nghiên cứu với liều đơn cũng cho thấy tương đương sinh học khi uống viên nén với nước hoặc không có nước.

#### *Chuyển hoá và thải trừ*

Piroxicam chuyển hoá mạnh và < 5% của liều hàng ngày được đào thải qua nước tiểu và qua phân. Sự chuyển hóa piroxicam chủ yếu qua cytochrom P450, CYP2C9 ở gan. Con đường chuyển hoá quan trọng là hydroxyl hoá ở nhân pyridyl ở mạch nhánh của piroxicam. Sau đó được glucuro liên hợp và thải qua nước tiểu. Thời gian bán thải khoảng 50 giờ ở người.

Bệnh nhân đã được biết hoặc nghi ngờ có chức năng chuyển hóa kém qua CYP2C9 dựa vào tiền sử/ kinh nghiệm với các chất là cơ chất của CYP2C9 nên thận trọng khi dùng piroxicam vì có thể bệnh nhân này sẽ có nồng độ thuốc cao bất thường trong huyết thanh do giảm độ thanh thải qua chuyển hóa (xem mục **4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng, phần Những người có enzym CYP2C9 chuyển hóa kém**).

#### *Dược lý di truyền*

Hoạt tính của CYP2C9 giảm ở các cá nhân mắc bệnh đa hình di truyền, như đa hình CYP2C9\*2 và CYP2C9\*3. Dữ liệu có giới hạn từ hai báo cáo được công bố cho thấy đối tượng có kiểu gen dị hợp tử CYP2C9\*1/\*2 (n=9), dị hợp tử CYP2C9\*1/\*3 (n=9) và đồng hợp tử CYP2C9\*3/\*3 (n=1) cho thấy mức piroxicam toàn thân cao hơn lần lượt là 1,7; 1,7 và 5,3 lần so với đối tượng có CYP2C9\*1/\*1 (n=17, kiểu gen chuyển hóa bình thường) sau khi dùng một liều duy nhất qua đường uống. Giá trị chu kỳ bán thải trung bình của piroxicam đối với đối tượng có kiểu gen CYP2C9\*1/\*3 (n=9) và CYP2C9\*3/\*3 (n=1) cao hơn 1,7 và 8,8 lần so với đối tượng có CYP2C9\*1/\*1 (n=17). Tần số xuất hiện kiểu gen đồng hợp tử\*3/\*3 được ước tính là từ 0% đến 5,7% ở các nhóm dân tộc khác nhau.

### **5.3. Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng**

Nghiên cứu độc tính bán cấp và mạn tính đã được tiến hành trên chuột cống, chuột nhắt, chó, khỉ, dùng liều 0,3mg-25mg/kg/ngày. Liều 25mg/kg/ngày tương đương 90 lần liều khuyến cáo trên người. Chỉ có một tình trạng bệnh lý đặc hiệu cho độc tính trên động vật của NSAID, đó là hoại tử phù nhu thận và tổn thương ống tiêu hoá. Về tổn thương ống tiêu hoá, thấy khỉ có đề kháng tốt với độc tính này, và chó thì không thường xuyên nhạy cảm.

## **6- CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC**

### **6.1. Danh mục tá dược**

Lactose monohydrat, hydroxypropyl cellulose, cellulose vi tinh thể, natri stearyl fumarat.

### **6.2. Tương kỵ**

Không áp dụng.

### **6.3. Thời hạn sử dụng**

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

### **6.4. Thận trọng đặc biệt khi bảo quản**

Không bảo quản ở nhiệt độ quá 30°C.

### **6.5. Tính chất và dung lượng của bao bì đóng gói**

Viên nén phân tán Feldene 20mg –15 viên nén đựng trong lọ HDPE.

LPD Date: Nov 22, 2017

Country: Vietnam

HATS no. 20748586

Reference CDS version: 13.0

Reference CDS Date: Nov 09, 2016

Reference letter no. 5749/QLD-DK dated 27 Apr 2017 of Vietnam BoH for NSAIDs

Response to BOH query letter no. 18828/QLD-ĐK dated Nov 14, 2017

**Nhà sản xuất: Fareva Amboise**

Zone Industrielle,  
29 route des Industries  
37530 Poce Sur Cisse  
Pháp

**Tiêu chuẩn kỹ thuật:** Nhà sản xuất

® **Nhãn hiệu đã đăng ký**

LPD date : Nov 22, 2017

Reference CDS date : Nov 09, 2016

Reference letter no. 5749/QLD-DK dated 27 Apr 2017 of Vietnam BoH for NSAIDs



TU. CỤC TRƯỞNG  
P. TRƯỞNG PHÒNG  
*Phạm Thị Vân Hạnh*