

MẪU ĐĂNG KÝ TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC BEXIS 7.5

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

BEXIS 7.5

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên chứa:

- Thành phần được chất:

Meloxicam 7,5mg

- Thành phần tá dược:

Lactose, Tinh bột mì, Era gel, Dicalci phosphat dihydrat, Croscarmellose sodium, Microcrystallin cellulose 101, Talc, Colloidal anhydrous silica, Magnesi stearat.

Dạng bào chế:

- Viên nén.

- Viên nén nhỏ, màu vàng nhạt, hình tròn, một mặt trơn, một mặt có vạch ngang ở giữa, không mùi.

Chỉ định:

BEXIS 7.5 là thuốc chống viêm không steroid được chỉ định điều trị triệu chứng trong:

- Thoái hóa khớp.
- Viêm khớp dạng thấp.
- Viêm khớp dạng thấp ở thiếu niên.

Cách dùng, liều dùng:

- Thoái hóa khớp: 7,5mg/ngày. Nếu cần thiết liều có thể tăng lên 15mg/ngày.

- Viêm khớp dạng thấp: liều dùng 7,5mg/lần/ngày. Nếu cần thiết liều có thể tăng lên 15mg/lần/ngày.

- Viêm khớp dạng thấp ở thiếu niên: liều 7,5mg/lần/ngày ở trẻ ≥ 60 kg. Hiệu quả điều trị không tăng thêm ở liều trên 7,5mg trong các thử nghiệm lâm sàng. Không khuyến cáo dùng thuốc cho trẻ dưới 60kg.

- Ở bệnh nhân có nguy cơ cao bị những phản ứng bất lợi: điều trị khởi đầu với liều 7,5 mg/ngày.

- Ở những bệnh nhân suy thận nặng đang lọc máu: liều dùng không được quá 7,5 mg/ngày.

- **Khuyến cáo chung:**

Vì có khả năng phản ứng bất lợi tăng theo liều và thời gian sử dụng, do đó nên sử dụng thuốc trong thời gian ngắn nhất có thể và với liều thấp nhất đem lại hiệu quả.

Liều tối đa hàng ngày được khuyến cáo là 15 mg.

- **Sử dụng kết hợp các dạng bào chế khác nhau:**

Tổng liều dùng hàng ngày của meloxicam được cung cấp dưới dạng viên nén và dung dịch tiêm không được vượt quá 15mg.

- **Đối với thanh thiếu niên (trẻ em từ 12 đến 18 tuổi):**

Liều tối đa được khuyến cáo là 0,25 mg/kg.

Nói chung, chỉ giới hạn sử dụng cho thanh thiếu niên và người lớn (xem phần Chống chỉ định). Tổng liều dùng hàng ngày nên được sử dụng dưới dạng đơn liều (dùng một lần) và nên uống nguyên vẹn cả viên với nước hoặc thức uống lỏng khác trong bữa ăn.

Chống chỉ định:

- Ba tháng cuối của thai kỳ;
- Trẻ em và thanh thiếu niên dưới 16 tuổi;
- Quá mẫn với meloxicam hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc;
- Quá mẫn với thuốc tương tự như NSAID, aspirin. Không nên dùng thuốc cho những bệnh nhân có dấu hiệu hen suyễn, polyp mũi, phù mạch thần kinh hoặc nổi mề đay sau khi dùng aspirin hoặc các NSAID khác;
- Tiền sử xuất huyết hoặc thủng đường tiêu hóa liên quan đến việc điều trị bằng NSAID trước đó;
- Đang hoặc có tiền sử loét/xuất huyết dạ dày tá tràng tái phát (hai hoặc nhiều đợt loét hoặc chảy máu đã được chứng minh rõ ràng);
- Bệnh viêm ruột tiến triển (bệnh Crohn, viêm loét đại tràng);
- Chức năng gan bị suy giảm nghiêm trọng;
- Suy thận nặng chưa được lọc máu;
- Xuất huyết tiêu hóa, tiền sử xuất huyết não hoặc các rối loạn chảy máu khác;
- Suy tim nặng;
- Meloxicam chống chỉ định trong điều trị giảm đau sau phẫu thuật bắc cầu động mạch vành (CABG).

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Như các thuốc chống viêm không steroid khác, cần thận trọng khi dùng thuốc này ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh đường tiêu hóa và những bệnh nhân đang điều trị với thuốc chống đông máu. Cần theo dõi cẩn thận những bệnh nhân có triệu chứng của đường tiêu hóa. Phải ngưng dùng BEXIS 7.5 nếu xuất hiện loét dạ dày tá tràng hoặc xuất huyết đường tiêu hóa.

Cũng như các NSAIDs khác xuất huyết đường tiêu hóa, loét hoặc thủng, có khả năng gây tử vong, có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị mà có hay không có những dấu hiệu cảnh báo hoặc tiền sử bị các tai biến trầm trọng trên đường tiêu hóa. Hậu quả của những biến chứng trên thường trầm trọng hơn ở bệnh nhân người cao tuổi.

Các phản ứng nghiêm trọng ở da, một số có thể gây tử vong, bao gồm viêm tróc lớp da, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử độc biểu bì, rất hiếm được báo cáo liên quan với việc sử dụng các thuốc chống viêm không steroid. Những bệnh nhân gặp phải nguy cơ cao nhất của những phản ứng bất lợi này thường ở giai đoạn sớm khi bắt đầu điều trị, trong phần lớn các trường hợp, phản ứng khởi phát trong tháng đầu tiên điều trị. Nên ngừng sử dụng BEXIS 7.5 ngay khi xuất hiện phát ban trên da, thương tổn ở niêm mạc hoặc bất cứ dấu hiệu mất cảm nào.

Các thuốc chống viêm không steroid có thể làm tăng các tai biến huyết khối tim mạch nặng, nhồi máu cơ tim, đột quỵ, có thể dẫn đến tử vong. Nguy cơ này có thể tăng lên trong thời gian sử dụng. Bệnh nhân có bệnh tim mạch hoặc có yếu tố nguy cơ cao với bệnh tim mạch có thể gặp rủi ro cao hơn.

Các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) ức chế tổng hợp các prostaglandin ở thận có vai trò hỗ trợ trong việc duy trì sự tưới máu thận. Những bệnh nhân có thể tích và lưu lượng máu qua thận giảm, việc dùng thuốc NSAID có thể nhanh chóng làm lộ rõ sự mất bù của thận, tuy nhiên tình trạng này thường được phục hồi trở lại trạng thái cũ như trước khi điều trị nếu ngưng dùng thuốc chống viêm không steroid.

Những bệnh nhân có nguy cơ cao nhất bị phản ứng trên là các bệnh nhân cao tuổi, các bệnh nhân bị mất nước, suy tim sung huyết, xơ gan, hội chứng thận hư và bệnh lý tại thận rõ rệt, bệnh nhân đang điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc những bệnh nhân đang phải trải qua những đại phẫu mà có thể dẫn đến giảm thể tích máu. Ở những bệnh nhân nói trên cần kiểm tra chặt chẽ thể tích nước tiểu và chức năng thận lúc bắt đầu điều trị.

Hiếm gặp hơn, các thuốc chống viêm không steroid có thể gây viêm thận kẽ, viêm cầu thận, hoại tử nhu mô thận hoặc hội chứng thận hư.

Liều dùng của BEXIS 7.5 trên bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối đang lọc máu không được vượt quá 7,5 mg. Không cần giảm liều ở những

bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình (độ thanh thải Creatinin trên 25 mL/phút).

Như đa số các thuốc chống viêm không steroid khác, sự tăng thoáng qua transaminase huyết thanh hoặc các thông số khác của chức năng gan đã được ghi nhận. Trong đa số các trường hợp thấy sự tăng nhẹ trên giới hạn bình thường và thoáng qua. Nếu sự bất thường đáng kể hoặc kéo dài, cần ngưng dùng BEXIS 7.5 và tiến hành các xét nghiệm theo dõi.

Không cần giảm liều ở những bệnh nhân xơ gan ổn định trên lâm sàng.

Cần theo dõi cẩn thận ở những bệnh nhân thể tạng yếu hay suy nhược mà kém chịu đựng các tác dụng phụ của thuốc. Như với các thuốc chống viêm không steroid khác, cần thận trọng khi dùng thuốc ở những bệnh nhân người cao tuổi vì họ dễ có tình trạng suy giảm chức năng thận, gan hay tim.

Các NSAIDs có thể gây giữ muối natri, kali và nước cũng như ngăn cản tác dụng kích thích bài tiết natri trong nước tiểu của thuốc lợi tiểu. Suy tim hoặc tăng huyết áp có thể xuất hiện hoặc nặng thêm ở những bệnh nhân mất cảm. Những bệnh nhân có nguy cơ nên được theo dõi sát trên lâm sàng.

Meloxicam, cũng như các NSAIDs khác có thể làm che phủ các triệu chứng của bệnh nhiễm khuẩn chính.

Sử dụng meloxicam cũng như các thuốc ức chế cyclooxygenase/tổng hợp prostaglandin khác có thể gây ảnh hưởng có hại đến sự sinh sản và được khuyến cáo không nên dùng cho phụ nữ muốn có thai. Do đó, các phụ nữ khó mang thai hoặc những phụ nữ đang tiến hành kiểm tra chức năng sinh sản cần xem xét việc ngưng điều trị với meloxicam.

Với những tương tác thuốc liên quan cần sự chăm sóc đặc biệt, xin xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc.

Thận trọng do thành phần tá dược của thuốc:

- Lactose: Thuốc có chứa lactose, do đó không nên sử dụng cho những bệnh nhân có vấn đề di truyền về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase, rối loạn hấp thu glucose-galactose.

- Tinh bột mì được xem là an toàn cho bệnh nhân có bệnh coeliac (không dung nạp gluten). Tuy nhiên, bệnh nhân dị ứng với lúa mì không nên dùng thuốc này.

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 quy, 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 meloxicam ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

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

- *Thời kỳ mang thai:* Chống chỉ định BEXIS 7.5 cho phụ nữ có thai.

Ức chế tổng hợp prostaglandin có thể ảnh hưởng đến thai phụ và/hoặc sự phát triển của phôi thai. Dữ liệu từ các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy sự tăng nguy cơ sảy thai và dị tật tim và thoát vị bẩm sinh loại gastroschisis (bệnh hở thành bụng bẩm sinh) sau khi sử dụng thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin ở giai đoạn sớm của thai kỳ. Nguy cơ tuyệt đối gây dị tật tim tăng từ dưới 1% lên khoảng 1,5%. Người ta tin rằng nguy cơ này tăng khi tăng liều và khoảng thời gian điều trị. Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, điều trị bằng chất ức chế tổng hợp prostaglandin cho thấy tăng sảy thai trước và sau khi làm tổ và tỉ lệ chết thai. Thêm vào đó, tăng tỉ lệ các dị tật khác bao gồm tim mạch được báo cáo trong các nghiên cứu tiền lâm sàng có sử dụng chất ức chế prostaglandin trong thời gian tạo thành các cơ quan.

Trong 3 tháng cuối của thai kỳ, tất cả các chất ức chế tổng hợp prostaglandin có thể gây trên thai nhi:

- Độc tính trên tim phổi (đóng sớm ống động mạch và tăng huyết áp tĩnh mạch phổi).

- Rối loạn chức năng thận, có thể dẫn đến suy thận, có sự hiện diện thiếu ối, ảnh hưởng trên mẹ và trên thai nhi giai đoạn cuối của thai kỳ.

- Tăng thời gian chảy máu, tác dụng chống kết tập tiểu cầu có thể xảy ra thậm chí ở liều rất thấp.

- Ức chế co bóp tử cung làm chậm thời gian chuyển dạ.

- *Khả năng sinh sản:* Việc sử dụng meloxicam, giống như với bất kỳ thuốc nào được biết ức chế tổng hợp cyclooxygenase/ prostaglandin, có thể làm suy giảm khả năng sinh sản và không được

khuyến cáo sử dụng trên phụ nữ có kế hoạch mang thai. Meloxicam có thể trì hoãn rụng trứng. Do đó, nên cân nhắc ngưng meloxicam ở những phụ nữ khó thụ thai, hoặc đang được chẩn đoán đánh giá vô sinh.

- *Thời kỳ cho con bú:* Mặc dù chưa có kinh nghiệm cụ thể nào xảy ra với meloxicam nhưng các NSAIDs được biết có phân bố vào sữa mẹ, do vậy có thể ảnh hưởng đến trẻ bú mẹ. Không nên dùng cho bà mẹ đang cho con bú hoặc không nên cho con bú khi đang dùng thuốc.

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

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, nên cảnh báo bệnh nhân là có thể gặp các tác dụng không mong muốn như rối loạn thị giác kể cả nhìn mờ, xay xầm, buồn ngủ, chóng mặt và các rối loạn thần kinh trung ương khác. Do vậy, nên khuyên bệnh nhân thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Nếu bệnh nhân gặp bất kỳ các tác dụng không mong muốn này, nên tránh những hoạt động có khả năng gây nguy hiểm như lái xe hoặc vận hành máy móc.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

- Các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin (PSI) khác kể cả glucocorticoids và salicylates (acid acetylsalicylic): Không khuyến cáo sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin do có thể làm tăng nguy cơ loét và xuất huyết tiêu hóa thông qua tác dụng hiệp đồng. Không khuyến dùng đồng thời meloxicam với các NSAIDs khác.

Sử dụng đồng thời với aspirin (1000 mg x 3 lần/ngày trên người tình nguyện khỏe mạnh có xu hướng làm tăng AUC (10%) và Cmax (24%) của meloxicam. Chưa biết được ý nghĩa lâm sàng của tương tác này.

- Thuốc uống chống đông máu, heparin dùng đường toàn thân, các thuốc tiêu huyết khối: tăng nguy cơ chảy máu. Cần theo dõi chặt chẽ tác dụng chống đông máu nếu phải phối hợp thuốc.

- Các thuốc chống kết tập tiểu cầu và ức chế thu hồi serotonin có chọn lọc (SSRIs): tăng nguy cơ chảy máu, thông qua ức chế chức năng tiểu cầu.

- Lithi: Các NSAIDs đã được ghi nhận làm tăng lithi huyết tương (do làm giảm tiết lithi qua thận), có thể dẫn đến gây độc. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời lithi và NSAID. Nếu cần thiết phải kết hợp 2 thuốc này, cần phải theo dõi nồng độ lithi huyết tương cẩn thận trong khi bắt đầu

điều trị, điều chỉnh và khi dùng meloxicam.

- Methotrexat: NSAID có thể làm giảm tiết methotrexat qua thận do đó làm tăng nồng độ methotrexat trong huyết tương. Vì lý do này, với các bệnh nhân dùng liều cao methotrexat (trên 15 mg/tuần), không khuyến cáo dùng đồng thời với NSAID. Nguy cơ tương tác giữa các sản phẩm NSAIDs và methotrexat cũng nên được xem xét trên bệnh nhân dùng liều thấp methotrexat đặc biệt là bệnh nhân chức năng thận suy giảm. Trong trường hợp cần thiết kết hợp điều trị, cần theo dõi công thức máu và chức năng thận. Cần thận trọng trong trường hợp dùng đồng thời NSAID và methotrexat trong vòng 3 ngày, khi mà nồng độ methotrexat huyết tương có thể tăng và làm tăng độc tính. Mặc dù dược động học của methotrexat (15 mg/tuần) không bị ảnh hưởng khi sử dụng đồng thời với meloxicam, cần xét đến độc tính trên hệ tạo máu của methotrexat có thể bị khuếch đại do điều trị cùng NSAID.

- Tránh thai: Sự giảm hiệu lực của các dụng cụ tránh thai đặt trong tử cung do NSAID đã được ghi nhận nhưng cần được khẳng định thêm.

- Thuốc lợi tiểu: Dùng chung với các NSAIDs có nhiều khả năng đưa đến suy thận cấp ở những bệnh nhân bị mất nước. Những bệnh nhân đang dùng BEXIS 7.5 với thuốc lợi tiểu cần được bổ sung đầy đủ nước và theo dõi chức năng thận trước khi bắt đầu điều trị.

- Thuốc chống tăng huyết áp (chẹn β , ức chế men chuyển, thuốc giãn mạch, lợi tiểu): Giảm tác dụng của thuốc hạ huyết áp bởi sự ức chế prostaglandin gây giãn mạch đã được ghi nhận trong khi điều trị với NSAID.

- NSAID, các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II cũng như các thuốc ức chế men chuyển có tác dụng hiệp đồng làm giảm mức lọc cầu thận. Trên những bệnh nhân suy giảm chức năng thận, có thể dẫn đến suy thận cấp.

- Cholestyramin gắn với meloxicam ở đường tiêu hóa dẫn đến thải trừ meloxicam nhanh hơn.

- Các thuốc chống viêm không steroid có thể làm tăng độc tính trên thận của cyclosporin qua tác dụng trung gian của prostaglandin. Cần kiểm tra đánh giá chức năng thận trong điều trị kết hợp.

Meloxicam được loại trừ hầu như hoàn toàn bằng sự biến dưỡng qua gan, trong đó khoảng 2/3 qua trung gian của các enzym cytochrom (CYP) P450 (thông qua con đường chuyển hóa chính CYP2C9 và đường chuyển hóa phụ CYP3A4) và 1/3 qua những đường chuyển hóa khác ví dụ sự oxy hóa peroxidase. Cần chú ý khả năng xuất hiện tương tác dược động học khi sử dụng meloxicam

và thuốc được biết là gây ức chế, hay bị biến dưỡng bởi CYP2C9 và/hoặc CYP3A4.

Không có các tương tác dược động học thuốc-thuốc rõ rệt được phát hiện với việc sử dụng đồng thời thuốc kháng acid, cimetidin, digoxin và furosemid.

Không loại trừ khả năng có thể xảy ra tương tác với các thuốc uống trị tiêu đường dạng uống.

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

Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Những tác dụng phụ được ghi nhận sau đây có thể liên quan đến việc sử dụng meloxicam qua những báo cáo nhận được khi thuốc đang lưu hành.

Các tác dụng không mong muốn có thể liên quan nhân quả đến việc sử dụng meloxicam đã được biết đến qua kết quả những báo cáo liên quan với việc sử dụng dạng uống sau khi đã được đưa ra thị trường được theo dõi bởi một số tham chiếu.

- Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$):

Đau bụng, rối loạn tiêu hóa, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, táo bón, đầy hơi, ợ hơi.

- Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$):

Đau đầu.

- Ít gặp ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$):

+ Thiếu máu
+ Phản ứng tăng mẫn cảm tức thì không phải phản ứng phản vệ.
+ Choáng vàng, chóng mặt, buồn ngủ.
+ Tăng huyết áp, nóng bừng mặt.
+ Xuất huyết tiêu hóa, viêm miệng, viêm dạ dày.

+ Phù mạch, ngứa, phát ban.
+ Giữ natri và nước.
+ Tăng kali máu dẫn đến rối loạn nhịp tim, đánh trống ngực, nhức cơ.

+ Xét nghiệm chức năng gan bất thường: tăng transaminase hoặc bilirubin.

+ Xét nghiệm chức năng thận bất thường: tăng creatinin huyết thanh và/hoặc urê huyết thanh.

+ Phù nề.

- Hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$):

+ Công thức máu bất thường (bao gồm đếm các loại bạch cầu), giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu. Sử dụng đồng thời với các thuốc gây độc cho tủy đặc biệt là methotrexat, trở thành tác nhân thúc đẩy giảm tế bào.

+ Thay đổi khí sắc, tâm trạng.

- + Rối loạn thị giác bao gồm nhìn mờ, viêm kết mạc.
- + Û tai.
- + Tim đập nhanh.
- + Hen suyễn, tùy thuộc từng cá nhân do dị ứng với aspirin hoặc các NSAIDs khác.
- + Viêm đại tràng, loét dạ dày tá tràng, viêm thực quản.
- + Hoại tử độc biểu bì, Hội chứng Stevens-Johnson.

- Rất hiếm gặp (ADR<1/10.000):

- + Thủng đường tiêu hóa.
- + Viêm gan.
- + Viêm da bóng nước, hồng ban đa dạng.
- + Suy thận cấp đặc biệt ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ.

- Không rõ tần suất:

- + Phản ứng phản vệ, phản ứng giống phản vệ.
- + Tình trạng lú lẫn, mất định hướng.
- + Viêm tụy.
- + Phản ứng mẫn cảm ánh sáng.
- + Nguy cơ huyết khối tim mạch (xem thêm phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Xuất huyết, loét hoặc thủng đường tiêu hóa có thể nghiêm trọng và có khả năng gây tử vong, đặc biệt ở người cao tuổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR:

Ngừng dùng thuốc và thông báo cho Bác sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc

Thông báo cho Bác sĩ hoặc Dược sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

Quá liều và cách xử trí:

- Triệu chứng quá liều:

Các triệu chứng sau khi dùng quá liều NSAID cấp tính thường chỉ giới hạn ở tình trạng hôn mê, buồn ngủ, buồn nôn, nôn và đau vùng thượng vị, thường hồi phục sau khi được chăm sóc hỗ trợ. Chảy máu đường tiêu hóa có thể xảy ra.

Ngộ độc nặng có thể dẫn đến tăng huyết áp, suy thận cấp, rối loạn chức năng gan, suy hô hấp, hôn mê, co giật, trụy tim mạch và ngừng tim. Phản ứng phản vệ đã được báo cáo khi dùng NSAID để điều trị và có thể xảy ra sau khi dùng quá liều.

- Xử lý quá liều:

Trong trường hợp quá liều NSAID, nên tiến hành điều trị triệu chứng thích hợp. Sự loại bỏ nhanh chóng meloxicam bằng liệu uống 4g cholestyramine 3 lần/ngày đã được chứng minh trong một thử nghiệm lâm sàng.

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý trị liệu: Thuốc chống viêm không steroid (NSAID).

Mã ATC: M01A C06

Meloxicam là thuốc chống viêm không steroid thuộc loại acid enolic có tác dụng chống viêm, giảm đau và hạ sốt trên động vật. Meloxicam có hoạt tính chống viêm trên tất cả các mô hình viêm chuẩn. Cơ chế tác dụng chung cho những tác dụng trên có thể do meloxicam ức chế sinh tổng hợp các prostaglandin được biết là những chất trung gian gây viêm.

So sánh liều gây loét và liều có tác dụng chống viêm trên mô hình viêm khớp ở chuột cống đã khẳng định lợi ích điều trị của thuốc vượt trội các thuốc chống viêm không steroid chuẩn trên súc vật. In vivo, meloxicam đã ức chế sinh tổng hợp prostaglandin ở vị trí viêm mạnh hơn tại niêm mạc dạ dày hay ở thận.

Người ta cho rằng những khác biệt nêu trên có liên quan đến sự ức chế chọn lọc trên COX-2 so với COX-1 và người ta tin rằng việc ức chế COX-2 đem lại những hiệu quả trị liệu của NSAID trong khi sự ức chế chủ yếu COX-1 lại có thể chịu trách nhiệm cho những phản ứng phụ trên niêm mạc dạ dày hay thận.

Tính ức chế chọn lọc trên COX-2 của meloxicam đã được khẳng định trong một số các hệ thống thử nghiệm in vitro lẫn ex vivo. Trong thử nghiệm máu toàn phần người, meloxicam cho thấy thuốc ức chế chọn lọc COX-2 trên in vitro. Trong thử nghiệm ex vivo, meloxicam (7,5 và 15 mg) cho thấy ức chế nhiều hơn trên COX-2, như đã được chứng tỏ bằng việc ức chế nhiều hơn trên sự sản xuất PGE2 được kích thích bởi lipopolysaccharide (COX-2) so với sự sản xuất thromboxan trong cục máu đông (COX-1). Những tác động này phụ thuộc liều dùng. Meloxicam không có tác động trên sự kết tập tiểu cầu hoặc thời gian máu chảy ở những liều khuyến cáo dùng trong thử nghiệm ex vivo, trong khi indomethacin, diclofenac, ibuprofen và naproxen ức chế đáng kể sự kết tập tiểu cầu và kéo dài sự chảy máu.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, nhìn chung meloxicam 7,5 và 15 mg ít gây ra các phản ứng phụ trên đường tiêu hóa hơn so với các NSAIDs đối chiếu do tần suất thấp hơn đáng kể các phản ứng phụ như khó tiêu, nôn mửa và đau bụng. Tần suất thủng, loét, xuất huyết đường tiêu hóa trên được báo cáo có liên quan đến meloxicam thấp và phụ thuộc liều dùng.

Không có nghiên cứu riêng lẻ đủ lớn để phát hiện những khác biệt về mặt thống kê tần suất thủng, tắc nghẽn, xuất huyết đường tiêu hóa trên đáng kể về mặt lâm sàng giữa meloxicam và các

NSAIDs khác. Một phân tích gộp đã được tiến hành trên những bệnh nhân viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp và viêm cột sống dính khớp được điều trị bằng meloxicam trong 35 thử nghiệm lâm sàng. Thời gian dùng meloxicam trong thử nghiệm này thay đổi từ 3 tuần đến 1 năm (đa số các bệnh nhân được thu nhận tham gia các nghiên cứu kéo dài 1 tháng). Hầu hết những bệnh nhân được phép tham gia các thử nghiệm trên đều có tiền sử thủng, loét hay xuất huyết đường tiêu hóa.

Tần suất thủng, tắc nghẽn hay xuất huyết (POB) được đánh giá hồi cứu sau việc đánh giá “mù” và độc lập các trường hợp.

Kết quả được trình bày ở bảng dưới đây: Nguy cơ thủng, tắc nghẽn hay xuất huyết của meloxicam 7,5 và 15 mg từ các thử nghiệm lâm sàng của BI so với diclofenac và piroxicam (Ước tính theo phương pháp Kaplan-Meier)

Điều trị (Liều mỗi ngày)	Khoảng thời gian (ngày)	Số bệnh nhân tại điểm giữa khoảng thời gian	Thủng, tắc nghẽn, xuất huyết trong khoảng thời gian	Nguy cơ (%)	Khoảng tin cậy 95%
Meloxicam					
7,5 mg	1 - < 30	9636	2	0,02	0,00 - 0,05
	30 - < 91	551	1	0,05	0,00 - 0,13
15 mg	1 - < 30	2785	3	0,12	0,00 - 0,25
	30 - < 91	1683	5	0,40	0,12 - 0,69
	91 - < 182	1090	1	0,50	0,16 - 0,83
	182 - < 365	642	0	0,50	
Diclofenac	1 - < 30	5110	7	0,14	0,04 - 0,24
100 mg	30 - < 91	493	2	0,55	0,00 - 1,13
Piroxicam	1 - < 30	5071	10	0,20	0,07 - 0,32
20 mg	30 - < 91	532	6	1,11	0,35 - 1,86

Trong một nghiên cứu lâm sàng mù đôi, ngẫu nhiên ở trẻ bị viêm khớp dạng thấp thiếu niên (JRA) từ 2 đến 16 tuổi, meloxicam huyền dịch dạng uống dùng 1 lần mỗi ngày ở liều 0,125 mg/kg cân nặng (N=73) và 0,25 mg/kg cân nặng (N=74) được so sánh với naproxen 10 mg/kg cân nặng/ngày (BID) (N=78). Tỷ lệ đáp ứng sau 1 năm điều trị là 77%, 76% và 74% và như vậy tương đương nhau giữa 3 nhóm điều trị. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn là 74%, 80% và 85% tương ứng ở nhóm dùng meloxicam 0,125 mg/kg/ngày, 0,25 mg/kg/ngày và naproxen 10 mg/kg/ngày.

Đặc tính dược động học:

Hấp thu

Dùng đường uống: Meloxicam được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, được thể hiện qua sinh khả dụng tuyệt đối qua đường uống khoảng 90%.

Viên nén, hỗn dịch uống và viên nang có tương đương sinh học.

Sau khi uống liều đơn meloxicam, trung vị của nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 2 giờ đối với hỗn dịch và 5 - 6 giờ đối với dạng bào chế rắn (viên nang và viên nén). Mức độ hấp thu meloxicam sau khi dùng đường uống không bị ảnh hưởng bởi việc dùng cùng thức ăn hoặc sử dụng các chất kháng acid vô cơ. Liều dùng tuyến tính được thể hiện sau khi dùng dạng uống trong phạm vi liều điều trị từ 7,5 đến 15 mg.

Với đa liều, trạng thái ổn định đạt được sau 3 - 5 ngày.

Liều 1 lần mỗi ngày dẫn đến nồng độ trung bình thuốc trong huyết tương với dao động đáy/đỉnh tương đối nhỏ trong khoảng tương ứng từ 0,4 - 1,0 µg/mL với liều 7,5 mg và 0,8 - 2,0 µg/mL với liều 15 mg (nồng độ tối thiểu và nồng độ tối đa ở trạng thái ổn định, tương ứng).

Nồng độ tối đa trung bình của meloxicam trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 5 - 6 giờ tương ứng đối với viên nén, viên nang và hỗn dịch uống.

Phân bố

Meloxicam liên kết mạnh với protein huyết tương, chủ yếu là albumin (99%).

Meloxicam xâm nhập tốt vào dịch khớp và đạt được nồng độ xấp xỉ bằng với nồng độ trong huyết tương.

Thể tích phân bố thấp, xấp xỉ khoảng 11L sau khi tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, và cho thấy thay đổi tùy thuộc vào từng cá thể từ 7 - 20%.

Thể tích phân bố sau khi dùng đa liều meloxicam uống (7,5 tới 15 mg) khoảng 16L với hệ số biến thiên trong giới hạn từ 11 đến 32%.

Chuyển dạng sinh học

Meloxicam chuyển hóa mạnh qua gan.

Bốn dạng chuyển hóa của meloxicam qua nước tiểu đã được xác định không có hoạt tính sinh học.

Dạng chuyển hóa chính, 5'-carboxymeloxicam (60% liều dùng) được cấu tạo thành bởi sự oxy hóa chất chuyển hóa trung gian 5'-hydroxymethylmeloxicam, cũng được thải trừ ít hơn (9% liều dùng). Nghiên cứu in vitro cho thấy CYP2C9 đóng vai trò quan trọng trong đường chuyển hóa này với một sự đóng góp nhỏ từ isoenzym CYP3A4. Hoạt tính chống oxy hóa ở bệnh nhân có lẽ chịu trách nhiệm cho 2 chất chuyển hóa khác, với số lượng 16% và 4% tương ứng với liều sử dụng.

Thải trừ

Meloxicam được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu và phân ở mức ngang nhau dưới dạng chất chuyển hóa. Dưới 5% liều dùng được thải qua phân dưới dạng nguyên dạng, trong khi chỉ một lượng rất nhỏ được thải qua nước tiểu dưới dạng nguyên dạng.

Thời gian bán thải trung bình dao động trong khoảng từ 13 và 25 giờ sau khi uống, tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch. Độ thanh thải huyết tương khoảng 7 - 12 mL/phút sau khi uống liều đơn, dùng đường tĩnh mạch hoặc qua trực tràng.

Độ tuyến tính/không tuyến tính

Meloxicam biểu thị được động học tuyến tính trong khoảng liều điều trị từ 7,5 đến 15 mg đường uống cũng như đường tiêm bắp.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

- Bệnh nhân suy gan/thận

Cả trường hợp suy gan và suy thận từ nhẹ đến vừa đều không ảnh hưởng đến được động học meloxicam. Bệnh nhân suy thận mức độ trung bình có thanh thải thuốc cao hơn đáng kể. Đã quan sát thấy giảm liên kết protein đáng kể ở những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối. Trường hợp suy thận giai đoạn cuối, thể tích phân bố tăng có thể dẫn đến tăng nồng độ tự do của meloxicam cao hơn và không nên sử dụng quá 7,5 mg/ngày.

- Người cao tuổi

Bệnh nhân người cao tuổi nam giới có các thông số được động học trung bình tương đương với nam giới trẻ tuổi. Bệnh nhân người cao tuổi nữ giới cho thấy các giá trị AUC cao hơn và thời gian bán thải dài hơn so với các bệnh nhân trẻ tuổi cả nam và nữ. Độ thanh thải huyết tương trung bình ở trạng thái ổn định ở người cao tuổi kém hơn người trẻ tuổi không đáng kể.

- Trẻ em

Trong một nghiên cứu trên 36 bệnh nhi, phép đo được động học đã được tiến hành trên 18 trẻ với liều 0,25 mg/kg cân nặng, dùng dưới dạng huyền dịch uống. Nồng độ tối đa trong huyết tương C_{max} (-34%) cũng như diện tích dưới đường cong $AUC_{0-\infty}$ (-28%) có xu hướng thấp hơn ở nhóm trẻ có tuổi ít hơn (từ 2 - 6 tuổi, số lượng 7 em) so sánh với nhóm tuổi lớn hơn (7 - 14 tuổi, số lượng 11 em) trong khi độ thanh thải trung bình của nhóm trẻ ít tuổi lại cao hơn. Một so sánh trong lịch sử trên người lớn đã cho thấy nồng độ tập trung trong huyết tương ít nhất cũng tương tự giữa trẻ lớn và người lớn. Thời gian bán thải (13 giờ) cho cả hai nhóm tương tự nhau và có xu hướng ngắn hơn so với người lớn (15 - 20 giờ).

Qui cách đóng gói: Hộp 10 vi x 10 viên nén.

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

Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:



CÔNG TY LIÊN DOANH MEYER-BPC
Số 6A3 quốc lộ 60, P. Phú Tân, thành phố Bến Tre,
tỉnh Bến Tre, Việt Nam

TỔNG GIÁM ĐỐC



DS. Huỳnh Thiện Nghĩa