

Rx

## FlufenAPC 50

Flurbiprofen 50 mg

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc  
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng  
Đề xa tâm tay trẻ em*

**Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc**

**1. Thành phần công thức thuốc:** Mỗi viên nén bao phim chứa:

*Thành phần hoạt chất:*

Flurbiprofen ..... 100 mg

*Thành phần tá dược:* Manitol, Natri croscarmellose, Microcrystalline cellulose, Natri lauryl sulfat, Povidon, Magnesi stearat, Opadry II white (Polyvinyl alcohol, Titan dioxyd, Macrogol, Talc, Lecithin), Brilliant blue lake.

**2. Dạng bào chế:** Viên nén bao phim.

**3. Chỉ định**

Viên nén bao phim FlufenAPC 50 được chỉ định để điều trị bệnh thấp khớp, thoái hoá khớp, viêm cột sống dính khớp, rối loạn cơ xương và chấn thương như viêm quanh khớp, viêm khớp vai đông cứng, viêm bao hoạt dịch, viêm gân, viêm bao gân hoạt dịch, đau thắt lưng, bong gân và căng cơ.

Viên nén bao phim FlufenAPC 50 được chỉ định để giảm đau nhẹ đến trung bình trong các tình trạng như đau răng, đau sau phẫu thuật, đau bụng kinh và đau nửa đầu.

**4. Liều dùng, cách dùng**

**Liều dùng**

Các tác dụng không mong muốn có thể được giảm thiểu bằng cách sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất cần thiết để kiểm soát các triệu chứng (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

*Người lớn:*

Uống 150-200 mg mỗi ngày, chia thành hai, ba hoặc bốn liều. Ở những bệnh nhân có triệu chứng nghiêm trọng hoặc bệnh mới khởi phát, hoặc trong đợt bùng phát cấp tính, tổng liều hàng ngày có thể tăng lên tới 300 mg, chia thành nhiều liều.

Đối với đau bụng kinh, có thể dùng liều 100 mg khi bắt đầu các triệu chứng, sau đó là 50 hoặc 100 mg cách nhau 4 đến 6 giờ. Tổng liều tối đa hàng ngày không được vượt quá 300 mg.

*Trẻ em:*

Không nên dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi.

*Người già:*

Người cao tuổi có nguy cơ tăng hậu quả nghiêm trọng của các phản ứng bất lợi. Mặc dù flurbiprofen thường được dung nạp tốt ở người già, nhưng một số bệnh nhân, đặc biệt là những người bị suy thận, có thể loại bỏ NSAID chậm hơn bình thường. Trong những trường hợp này, nên thận trọng khi sử dụng flurbiprofen và liều dùng nên được định ra theo từng cá nhân.

Nếu việc sử dụng một NSAID được coi là cần thiết, nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất có thể. Bệnh nhân cần được theo dõi thường xuyên về chảy máu đường tiêu hóa trong khi điều trị NSAID.

**Cách dùng**

Dùng đường uống, nên uống cùng với thức ăn hoặc sau khi ăn.

**5. Chống chỉ định**

- Flurbiprofen chống chỉ định ở những bệnh nhân quá mẫn cảm (hen suyễn, nổi mề đay hoặc dị ứng) với flurbiprofen hoặc với bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Flurbiprofen chống chỉ định ở những bệnh nhân trước đây đã có các phản ứng quá mẫn cảm (ví dụ hen suyễn, viêm mũi, phù mạch hoặc nổi mề đay) với flurbiprofen, aspirin hoặc các thuốc NSAID khác.
- Flurbiprofen cũng chống chỉ định ở những bệnh nhân có tiền sử xuất huyết tiêu hóa hoặc thủng đường tiêu hóa, liên quan đến điều trị với NSAID trước đó. Flurbiprofen không nên được sử dụng ở những bệnh nhân đang mắc, hoặc có tiền sử viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, loét dạ dày tái phát hoặc xuất huyết tiêu hóa lặp lại nhiều lần (từ hai hoặc nhiều đợt loét hoặc chảy máu rõ ràng).
- Flurbiprofen chống chỉ định ở những bệnh nhân bị suy tim nặng, suy gan và suy thận (xem phần **Cảnh báo và Thận trọng khi dùng thuốc**).
- Flurbiprofen bị chống chỉ định trong ba tháng cuối của thai kỳ (xem phần **Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú**).

**6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**

Tác dụng không mong muốn có thể được giảm thiểu bằng cách sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất cần thiết để kiểm soát các triệu chứng (xem phần **Liều dùng, cách dùng** và phần **Đường tiêu hóa và các nguy cơ tim mạch** dưới đây).

Khi sử dụng kéo dài bất kỳ loại thuốc giảm đau nào, đau đầu có thể xảy ra mà không nên điều trị bằng cách tăng liều của thuốc.

Khi uống đồng thời với rượu, các tác dụng không mong muốn liên quan đến hoạt chất, đặc biệt là những tác dụng liên quan đến đường tiêu hóa hoặc hệ thần kinh trung ương, có thể tăng lên khi sử dụng NSAID.

Nên tránh sử dụng flurbiprofen đồng thời với các NSAID khác, bao gồm cả thuốc ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 do khả năng làm tăng tác dụng không mong muốn (xem phần **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

*Người già*

Người cao tuổi có sự gia tăng tần suất phản ứng bất lợi với NSAID, đặc biệt là xuất huyết và thủng đường tiêu hóa, có thể gây tử vong (xem phần **Liều dùng, cách dùng**).

*Xuất huyết, loét và thủng đường tiêu hóa*

Nên dùng thận trọng flurbiprofen cho những bệnh nhân có tiền sử bệnh đường tiêu hóa (viêm loét đại tràng, bệnh Crohn's) vì có thể làm cho các bệnh này nặng hơn.

Xuất huyết, loét hoặc thủng đường tiêu hóa đã được báo cáo với tất cả các NSAID trong bất cứ thời gian nào của quá trình điều trị. Những phản ứng bất lợi này có thể gây tử vong và có thể xảy ra khi có hoặc không có triệu chứng cảnh báo trước hoặc tiền sử các phản ứng bất lợi nghiêm trọng trước đó.

Nguy cơ chảy máu, loét hoặc thủng đường tiêu hóa cao hơn khi tăng liều NSAID, ở những bệnh nhân có tiền sử

loét, đặc biệt nếu có biến chứng xuất huyết hoặc thủng (xem phần **Chống chỉ định**) và ở người già. Những bệnh nhân này nên bắt đầu điều trị với liều thấp nhất có thể. Điều trị kết hợp với các chất bảo vệ (ví dụ như misoprostol hoặc thuốc ức chế bơm proton) nên được xem xét cho những bệnh nhân này và cả những bệnh nhân cần dùng aspirin liều thấp đồng thời, hoặc các loại thuốc khác có khả năng làm tăng nguy cơ đường tiêu hóa (xem bên dưới và phần **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

Bệnh nhân có tiền sử bệnh đường tiêu hóa, đặc biệt là khi lớn tuổi, nên báo cáo bất kỳ triệu chứng bất thường ở bụng (đặc biệt là xuất huyết tiêu hóa) đặc biệt là trong giai đoạn đầu điều trị.

Cần thận trọng ở những bệnh nhân đang dùng thuốc đồng thời có thể làm tăng nguy cơ loét hoặc chảy máu, như corticosteroid đường uống, thuốc chống đông máu như warfarin, thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc hoặc thuốc chống tiểu cầu như aspirin (xem phần **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

Khi xảy ra chảy máu hoặc loét đường tiêu hóa ở bệnh nhân dùng flurbiprofen, nên ngừng điều trị.

#### *Rối loạn hô hấp*

Cần thận trọng nếu dùng flurbiprofen cho bệnh nhân mắc bệnh hoặc có tiền sử hen phế quản vì NSAID đã được báo cáo là thúc đẩy co thắt phế quản ở những bệnh nhân này.

#### *Suy tim mạch, suy thận và suy gan*

Việc sử dụng NSAID có thể gây giảm liều phụ thuộc sự hình thành prostaglandin và thúc đẩy suy thận. Bệnh nhân có nguy cơ cao nhất của phản ứng này là những người bị suy giảm chức năng thận, suy tim, rối loạn chức năng gan, những người dùng thuốc lợi tiểu và người già. Cần theo dõi chức năng thận ở những bệnh nhân này (xem phần **Chống chỉ định**).

Flurbiprofen nên được dùng thận trọng cho bệnh nhân có tiền sử suy tim hoặc tăng huyết áp vì phù đã được báo cáo liên quan đến việc dùng flurbiprofen.

Cần thận trọng ở những bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc có thể làm tăng nguy cơ loét hoặc chảy máu, chẳng hạn như corticosteroid đường uống, thuốc chống đông máu như warfarin, thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin hoặc thuốc chống kết tụ tiểu cầu như acid acetylsalicylic (xem phần **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

#### *Tác dụng tim mạch và mạch máu não*

Cần theo dõi và tư vấn phù hợp cho bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp và/ hoặc suy tim sung huyết nhẹ đến trung bình vì tình trạng ứ nước và phù đã được báo cáo liên quan đến điều trị bằng flurbiprofen và NSAID.

Thử nghiệm lâm sàng và dữ liệu dịch tễ học cho thấy rằng việc sử dụng một số NSAID (đặc biệt ở liều cao và điều trị lâu dài) có thể liên quan đến việc tăng nguy cơ nhỏ của các biến cố huyết khối động mạch như nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ. Không đủ dữ liệu để loại trừ nguy cơ như vậy đối với flurbiprofen.

Bệnh nhân tăng huyết áp không kiểm soát được, suy tim sung huyết, bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh động mạch ngoại biên và/ hoặc bệnh mạch máu não chỉ nên được điều trị bằng flurbiprofen sau khi cân nhắc cẩn thận. Cũng nên cân nhắc tương tự trước khi bắt đầu điều trị dài hạn cho bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch (ví dụ tăng huyết áp, tăng lipid máu, đái tháo đường, hút thuốc).

#### *Tác dụng trên da*

Các phản ứng da nghiêm trọng, trong đó có một số gây tử vong, bao gồm viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-

Johnson và hoại tử biểu bì độc hại, rất hiếm gặp đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng NSAID (xem phần **Tác dụng không mong muốn của thuốc**). Các bệnh nhân đường như có nguy cơ cao nhất của các phản ứng này trong giai đoạn đầu của quá trình điều trị. Trong phần lớn các trường hợp, sự khởi phát của phản ứng xảy ra trong tháng đầu tiên điều trị. Flurbiprofen nên được ngưng sử dụng vào lần đầu tiên xuất hiện của phát ban da, tổn thương niêm mạc hoặc bất kỳ dấu hiệu mẫn cảm nào khác.

#### *Tác dụng trên thận*

Cần thận trọng khi bắt đầu điều trị với các thuốc NSAID như flurbiprofen ở những bệnh nhân bị mất nước đáng kể.

#### *Tác dụng huyết học*

Flurbiprofen, giống như các NSAID khác, có thể ức chế kết tập tiểu cầu và kéo dài thời gian chảy máu. Flurbiprofen nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có khả năng chảy máu bất thường.

#### *Bệnh lupus ban đỏ (SLE) và bệnh mô liên kết hỗn hợp*

Ở những bệnh nhân bị lupus ban đỏ hệ thống (SLE) và rối loạn mô liên kết hỗn hợp có thể tăng nguy cơ viêm màng não vô khuẩn (xem phần **Tác dụng không mong muốn của thuốc**).

#### *Tá dược*

Thuốc này có chứa Brilliant blue lake có thể gây phản ứng dị ứng.

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

#### **Khả năng sinh sản của phụ nữ bị suy giảm**

Việc sử dụng flurbiprofen có thể làm giảm khả năng sinh sản của nữ giới và không được khuyến cáo ở những phụ nữ cố gắng thụ thai. Ở những phụ nữ gặp khó khăn trong việc thụ thai hoặc đang nghi ngờ vô sinh, nên cân nhắc ngưng dùng flurbiprofen.

#### **Phụ nữ có thai**

Sự ức chế tổng hợp prostaglandin có thể ảnh hưởng bất lợi đến thai kỳ và/ hoặc sự phát triển của phôi thai/ thai nhi. Dữ liệu từ các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy tăng nguy cơ sảy thai và dị tật tim và tật nứt bụng sau khi sử dụng một chất ức chế tổng hợp prostaglandin trong giai đoạn đầu của thai kỳ. Nguy cơ tuyệt đối cho dị tật tim mạch đã tăng từ dưới 1%, lên tới xấp xỉ 1,5%. Nguy cơ được cho là tăng theo liều dùng và thời gian điều trị. Ở động vật, việc sử dụng chất ức chế tổng hợp prostaglandin đã được chứng minh là dẫn đến tăng sảy thai trước và sau khi phôi làm tổ và gây chết phôi thai.

Ngoài ra, sự gia tăng tỷ lệ các dị tật khác nhau, bao gồm cả dị tật tim mạch, đã được báo cáo ở động vật được cho dùng chất ức chế tổng hợp prostaglandin trong thời kỳ phát sinh các cơ quan nội tạng. Trong ba tháng đầu và ba tháng giữa của thai kỳ, không nên dùng flurbiprofen trừ khi thực sự cần thiết. Nếu flurbiprofen được sử dụng bởi phụ nữ đang cố gắng thụ thai, hoặc trong ba tháng đầu và ba tháng giữa của thai kỳ, liều nên được giữ ở mức thấp và thời gian điều trị càng ngắn càng tốt.

Trong ba tháng thứ ba của thai kỳ, tất cả các chất ức chế tổng hợp prostaglandin có thể khiến cho:

#### *– Thai nhi bị:*

- Nhiễm độc tim phổi (với việc đóng sớm ống động mạch và tăng huyết áp phổi);
- Rối loạn chức năng thận, có thể tiến triển thành suy thận gây thiểu ối (oligo-hydroamniosis);

#### *– Người mẹ và trẻ sơ sinh, vào cuối thai kỳ bị:*

- o Có thể kéo dài thời gian chảy máu, tác dụng chống kết tập tiểu cầu có thể xảy ra ngay cả khi dùng liều rất thấp.
- o Ưc chế co bóp tử cung dẫn đến chậm chuyển dạ hoặc kéo dài quá trình chuyển dạ.

Do đó, flurbiprofen bị chống chỉ định trong ba tháng cuối của thai kỳ.

#### **Chuyển dạ và sinh đẻ**

Sự bắt đầu chuyển dạ có thể bị trì hoãn và kéo dài thời gian chảy máu ở cả mẹ và con.

#### **Phụ nữ cho con bú**

Flurbiprofen được bài tiết vào sữa mẹ; tuy nhiên, lượng tiết ra chỉ bằng một phần nhỏ so với liều dùng của mẹ. Flurbiprofen không được khuyến cáo sử dụng cho phụ nữ cho con bú.

Trong các nghiên cứu hạn chế có sẵn cho đến nay, NSAID có thể xuất hiện trong sữa mẹ với nồng độ rất thấp. Nếu có thể, nên tránh dùng NSAID khi cho con bú (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

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

Các tác dụng không mong muốn như chóng mặt, buồn ngủ, mệt mỏi và rối loạn thị giác là có thể xảy ra sau khi dùng NSAID. Nếu bị ảnh hưởng, bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy móc.

### **9. Tương tác, tương kỵ của thuốc**

Cần thận trọng ở những bệnh nhân được điều trị bằng bất kỳ loại thuốc nào sau đây vì các tương tác đã được báo cáo ở một số bệnh nhân.

**Thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế enzym chuyển và thuốc đối kháng Angiotensin II:** NSAID có thể làm giảm tác dụng của thuốc lợi tiểu và các thuốc hạ huyết áp khác. Ở một số bệnh nhân chức năng thận xấu đi (ví dụ như bệnh nhân mất nước hoặc bệnh nhân cao tuổi bị suy giảm chức năng thận), việc sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển hoặc thuốc đối kháng Angiotensin II và các chất ức chế cyclo-oxyase có thể làm xấu đi chức năng thận, bao gồm cả suy thận cấp tính, thường là hồi phục. Những tương tác này nên được xem xét ở những bệnh nhân dùng flurbiprofen đồng thời với thuốc ức chế enzym chuyển hoặc thuốc đối kháng angiotensin II. Do đó, sự kết hợp nên được dùng thận trọng, đặc biệt là ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần được cung cấp đủ nước và nên xem xét theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời, và định kỳ sau đó.

**Muối lithium:** Giảm thải trừ lithium.

**Methotrexat:** Cần thận trọng khi dùng flurbiprofen và methotrexat đồng thời vì NSAID có thể làm tăng nồng độ methotrexat.

**Thuốc chống đông máu:** NSAID có thể tăng cường tác dụng của thuốc chống đông máu như warfarin (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

**Thuốc chống kết tập tiểu cầu:** Tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa khi dùng NSAID (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

**Aspirin:** Cũng như các sản phẩm có chứa NSAID khác, việc sử dụng đồng thời flurbiprofen và aspirin thường không được khuyến nghị vì khả năng gây tăng tác dụng không mong muốn.

**Các glycosid tim:** NSAID có thể làm trầm trọng thêm suy tim, giảm độ lọc cầu thận (GFR) và tăng nồng độ glycosid tim trong huyết tương.

**Ciclosporin:** Tăng nguy cơ nhiễm độc thận.

**Corticosteroid:** Tăng nguy cơ loét hoặc chảy máu đường tiêu hóa với NSAID (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

**Các chất ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI):** Tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa khi dùng với NSAID (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

**Các thuốc giảm đau khác và thuốc ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2:** Tránh sử dụng đồng thời hai hoặc nhiều NSAID, kể cả thuốc ức chế COX-2, vì điều này có thể làm tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

**Mifepriston:** Không nên sử dụng NSAID trong 8-12 ngày sau khi dùng mifepriston vì NSAID có thể làm giảm tác dụng của mifepriston.

**Kháng sinh quinolon:** Dữ liệu nghiên cứu trên động vật chỉ ra rằng NSAID có thể làm tăng nguy cơ co giật liên quan đến kháng sinh quinolon. Bệnh nhân dùng NSAID và quinolon có thể tăng nguy cơ co giật.

**Tacrolimus:** Có thể tăng nguy cơ nhiễm độc thận khi dùng NSAID với tacrolimus.

**Zidovudin:** Tăng nguy cơ độc tính huyết học khi dùng NSAID với zidovudin. Có bằng chứng về việc tăng nguy cơ mắc bệnh chảy máu quanh khớp và tụ máu trong bệnh Hemophiliac HIV (+) được điều trị đồng thời với zidovudin và các NSAID khác.

Các nghiên cứu đã thất bại trong việc chỉ ra bất kỳ tương tác nào giữa flurbiprofen và tolbutamid hoặc thuốc kháng acid. Cho đến nay không có bằng chứng nào cho thấy flurbiprofen can thiệp vào các xét nghiệm tiêu chuẩn trong phòng thí nghiệm.

### **10. Tác dụng không mong muốn (ADR) của thuốc**

**Rối loạn tiêu hóa:** Các biến cố bất lợi thường gặp nhất là trên đường tiêu hóa. Loét dạ dày, thủng hoặc chảy máu đường tiêu hóa, đôi khi gây tử vong, đặc biệt ở người già, có thể xảy ra (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**). Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, khó tiêu, đầy hơi, táo bón, đau bụng, phân đen, xuất huyết, viêm loét miệng, làm nặng thêm bệnh viêm đại tràng và bệnh Crohn (xem phần **Chống chỉ định và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**) đã được báo cáo sau khi dùng flurbiprofen. Ít gặp hơn, viêm dạ dày, đã được quan sát. Viêm tụy đã được báo cáo rất hiếm.

**Rối loạn hệ thống miễn dịch:** Phản ứng quá mẫn cảm đã được báo cáo sau khi điều trị bằng NSAID. Phản ứng này có thể bao gồm (a) phản ứng dị ứng không đặc hiệu và phản vệ, (b) phản ứng đường hô hấp bao gồm thúc đẩy hen suyễn, làm hen suyễn nặng hơn, co thắt phế quản hoặc khó thở, hoặc (c) các loại rối loạn hỗn hợp trên da, bao gồm phát ban đa dạng, ngứa, nổi mề đay, phù mạch và, hiếm gặp hơn là tróc da và da bóng nước (bao gồm cả hoại tử biểu bì nhiễm độc và ban đỏ đa dạng).

**Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng:** Sự bùng phát của viêm da liên quan đến nhiễm trùng (ví dụ như sự phát triển của viêm cân mạc hoại tử) trùng khớp đã được mô tả với việc sử dụng NSAID. Nếu các dấu hiệu của nhiễm trùng xảy ra hoặc trở nên tồi tệ hơn trong quá trình sử dụng flurbiprofen, bệnh nhân nên đi khám ngay lập tức.

**Rối loạn tim và mạch máu:** Phù, tăng huyết áp và suy tim đã được báo cáo liên quan đến điều trị NSAID.

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng và dịch tễ học cho thấy rằng việc sử dụng một số NSAID (đặc biệt ở liều cao và điều trị kéo dài) có thể liên quan đến việc tăng nguy cơ biến cố huyết khối động mạch (ví dụ nhồi máu cơ tim hoặc đột

quy) (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Quy ước dưới đây được sử dụng để phân loại tần suất: rất thường gặp > 1/10, thường gặp  $\geq 1/100$  và < 1/10, ít gặp  $\geq 1/1000$  và < 1/100, hiếm gặp  $\geq 1/10.000$  và < 1/1000, rất hiếm gặp < 1/10.000 và chưa biết (không thể ước tính được từ dữ liệu sẵn có)

| Hệ cơ quan                      | Tần suất     | Tác dụng không mong muốn                                                                                                             |
|---------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Máu và bạch huyết               | Ít gặp       | Thiếu máu.                                                                                                                           |
|                                 | Rất hiếm gặp | Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, thiếu máu tán huyết.                    |
| Hệ miễn dịch                    | Ít gặp       | Quá mẫn cảm                                                                                                                          |
|                                 | Hiếm gặp     | Phản ứng phản vệ                                                                                                                     |
| Tâm thần                        | Hiếm gặp     | Trầm cảm, trạng thái nhảm lẫn.                                                                                                       |
|                                 | Rất hiếm gặp | Ảo giác.                                                                                                                             |
| Hệ thần kinh                    | Thường gặp   | Nhức đầu, chóng mặt.                                                                                                                 |
|                                 | Ít gặp       | Dị cảm.                                                                                                                              |
|                                 | Hiếm gặp     | Buồn ngủ, mất ngủ.                                                                                                                   |
|                                 | Chưa biết    | Viêm dây thần kinh thị giác, tai biến mạch máu não, viêm màng não vô khuẩn (xem phần <b>Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc</b> ). |
| Mắt                             | Ít gặp       | Suy giảm thị lực.                                                                                                                    |
| Tai và mê đạo                   | Ít gặp       | Ù tai, chóng mặt.                                                                                                                    |
| Hô hấp, lồng ngực và trung thất | Ít gặp       | Hen suyễn, khó thở.                                                                                                                  |
|                                 | Hiếm gặp     | Cơ thắt phế quản.                                                                                                                    |
| Tiêu hóa                        | Thường gặp   | Khó tiêu, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, đau bụng, đầy hơi, táo bón, phân đen, nôn trớ, xuất huyết đường tiêu hóa.                        |
|                                 | Ít gặp       | Viêm dạ dày, loét tá tràng, loét dạ dày, loét miệng, thủng đường tiêu hóa.                                                           |
|                                 | Rất hiếm gặp | Viêm tụy.                                                                                                                            |
|                                 | Chưa biết    | Viêm đại tràng và bệnh Crohn.                                                                                                        |
| Gan mật                         | Rất hiếm gặp | Vàng da, vàng da ứ mật, chức năng gan bất thường.                                                                                    |
|                                 | Chưa biết    | Viêm gan.                                                                                                                            |
| Da và mô dưới da                | Ít gặp       | Phát ban, mày đay, ngứa, ban                                                                                                         |

| Hệ cơ quan               | Tần suất     | Tác dụng không mong muốn                                                                                                                                |
|--------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          |              | xuất huyết, phù mạch, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng.                                                                                                   |
|                          | Rất hiếm gặp | Các dạng phản ứng da nghiêm trọng (ví dụ như ban đỏ đa dạng, viêm da bóng nước bao gồm hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc).         |
| Thận và hệ tiết niệu     | Hiếm gặp     | Nhiễm độc thận ở nhiều dạng khác nhau, ví dụ: viêm thận kẽ, hội chứng thận hư, suy thận và suy thận cấp tính (xem phần <b>Cảnh báo và thận trọng</b> ). |
|                          | Chưa biết    | Viêm cầu thận.                                                                                                                                          |
| Toàn thân                | Thường gặp   | Mệt mỏi; khó chịu, phù nề.                                                                                                                              |
| Tim                      | Ít gặp       | Suy tim.                                                                                                                                                |
| Mạch                     | Ít gặp       | Tăng huyết áp.                                                                                                                                          |
| Xét nghiệm               | Thường gặp   | Xét nghiệm chức năng gan bất thường, thời gian chảy máu kéo dài.                                                                                        |
| Chuyển hóa và dinh dưỡng | Thường gặp   | Giữ nước.                                                                                                                                               |

Viêm màng não vô khuẩn (đặc biệt ở những bệnh nhân đã có rối loạn tự miễn dịch, như lupus ban đỏ hệ thống và bệnh mô liên kết hỗn hợp) với các triệu chứng cứng cổ, nhức đầu, buồn nôn, nôn, sốt hoặc mất phương hướng) (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

11. Quá liều và cách xử trí

*Triệu chứng*

Các triệu chứng của quá liều có thể bao gồm đau đầu, buồn nôn, nôn, đau vùng thượng vị, xuất huyết tiêu hóa, hiếm gặp tiêu chảy, mất phương hướng, kích thích, hôn mê, buồn ngủ, chóng mặt, ù tai, ngất xỉu và đôi khi co giật. Trong trường hợp ngộ độc đáng kể, suy thận cấp và tổn thương gan là có thể.

*Biện pháp trị liệu*

Bệnh nhân nên được điều trị triệu chứng theo yêu cầu. Trong vòng một giờ sau khi uống một lượng thuốc có khả năng gây độc, than hoạt tính nên được xem xét sử dụng. Ngoài ra, ở người lớn, nên cân nhắc rửa dạ dày trong vòng một giờ sau khi uống liều quá liều có khả năng đe dọa tính mạng.

Nên đảm bảo nước tiểu được đào thải tốt. Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận và gan. Bệnh nhân nên được theo dõi trong ít nhất bốn giờ sau khi uống một lượng thuốc có khả năng gây độc.

Y  
C  
N  
AM  
CO  
ĐƠN

Có giât thường xuyên hoặc kéo dài nên được điều trị bằng diazepam tiêm tĩnh mạch. Các biện pháp khác có thể được chỉ định dựa trên tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

## 12. Tính chất

### Dược lực học

**Nhóm dược lý điều trị:** Thuốc chống viêm và chống thấp khớp không steroid, dẫn xuất của acid propionic.

**Mã ATC:** M01AE09

Flurbiprofen có đặc tính giảm đau, chống viêm và hạ sốt. Cũng như các NSAID khác, cơ chế tác dụng của flurbiprofen vẫn chưa được hiểu rõ hoàn toàn, nhưng có liên quan đến sự ức chế cyclooxygenase (COX-1 và COX-2).

Flurbiprofen là một chất ức chế mạnh sinh tổng hợp prostagladin *in vitro*. Nồng độ flurbiprofen đạt được trong quá trình trị liệu đã tạo ra tác động *in vivo*. Prostaglandin làm nhạy cảm các dây thần kinh hướng tâm và tăng cường hoạt động của bradykinin trong việc gây đau ở mô hình động vật. Prostaglandin là chất trung gian gây viêm. Bởi vì flurbiprofen là một chất ức chế tổng hợp prostagladin, nên phương thức hoạt động của nó có thể là do sự suy giảm của prostagladin trong các mô ngoại biên.

### Dược động học

**Đặc tính dược động học nói chung**

Dược động học của flurbiprofen đã được đặc trưng trong các đối tượng khỏe mạnh, dân số đặc biệt và bệnh nhân (xem bảng 1). Dược động học của flurbiprofen là tuyến tính, và có tích lũy nhỏ flurbiprofen sau khi dùng nhiều liều.

**Bảng 1. Các thông số dược động học trung bình (SD) R-, S-Flurbiprofen được bình thường hóa với liều 100 mg flurbiprofen**

| Thông số dược động học                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Người lớn khỏe mạnh* (18-40 tuổi) N=15 | Người già viêm khớp† (65-83 tuổi) N=13 | Bệnh nhân giai đoạn cuối* (23-42 tuổi) N=8 | Xơ gan do rượu‡ (31 - 61 tuổi) N=8 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|
| Nồng độ đỉnh (µg/mL)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 14 (4)                                 | 16 (5)                                 | 9§                                         | 9§                                 |
| Thời gian đạt nồng độ đỉnh (giờ)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1,9 (1,5)                              | 2,2 (3)                                | 2,3§                                       | 1,2§                               |
| Flurbiprofen tìm thấy trong nước tiểu ở dạng không đổi (% Liều dùng)                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2,9 (1,3)                              | 0,6 (0,6)                              | 0,02 (0,02)                                | NA                                 |
| Diện tích dưới đường cong (AUC)¶ (µg·h/mL)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 83 (20)                                | 77 (24)                                | 44§                                        | 50§                                |
| Thể tích phân bố tương đối (Vz/F, L)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 14 (3)                                 | 12 (5)                                 | 10§                                        | 14§                                |
| Thời gian bán thải cuối cùng (t½, h)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 7,5 (0,8)                              | 5,8 (1,9)                              | 3,3#                                       | 5,4#                               |
| *100 mg đơn liều<br>† Đánh giá trạng thái ổn định của liều 100 mg mỗi 12 giờ<br>‡ 200 mg đơn liều<br>§ Được tính từ các giá trị trung bình của các thông số cho cả 2 dạng đồng phân hình học của flurbiprofen<br>   Không có sẵn<br>¶ AUC từ 0 đến vô cực cho đơn liều và từ 0 đến cuối của khoảng cách liều dùng cho đa liều.<br># Giá trị cho dạng S-flurbiprofen |                                        |                                        |                                            |                                    |

### Hấp thu

Sinh khả dụng trung bình đường uống của flurbiprofen dạng viên 100 mg là 96% so với dung dịch uống.

Flurbiprofen ở dạng viên nén bao phim được hấp thu nhanh chóng và không chọn lọc trên đồng phân lập thể, với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong khoảng 2 giờ (xem Bảng 1).

Dùng chung flurbiprofen với thức ăn hoặc các thuốc kháng acid có thể làm thay đổi tỷ lệ nhưng không làm thay đổi mức độ hấp thu flurbiprofen. Ranitidin đã được chứng minh là không có ảnh hưởng đến tốc độ hoặc mức độ hấp thu flurbiprofen.

### Phân bố

Thể tích phân bố biểu kiến (Vz/F) của cả R- và S-flurbiprofen là khoảng 0,12 l/kg. Cả hai đồng phân lập thể của flurbiprofen đều liên kết với hơn 99% với các protein huyết tương, chủ yếu là albumin.

Gắn với protein huyết tương tương đối ổn định đối với nồng độ ở trạng thái ổn định trung bình điển hình ( $\leq 10 \mu\text{g/mL}$ ) đạt được với liều khuyến cáo. Flurbiprofen được bài tiết kém vào sữa mẹ. Nồng độ flurbiprofen trong sữa mẹ được dự đoán là khoảng 0,1 mg/ngày khi mẹ dùng flurbiprofen 200 mg/ngày.

### Chuyển hóa

Một số chất chuyển hóa flurbiprofen đã được tìm thấy trong huyết tương và nước tiểu của con người. Các chất chuyển hóa này bao gồm 4'-hydroxy-flurbiprofen, 3', 4'-dihydroxy-flurbiprofen, 3'-hydroxy-4'-methoxy-flurbiprofen, các chất liên hợp của chúng và flurbiprofen liên hợp. Không giống như các dẫn xuất acid arylpropionic khác (ví dụ, ibuprofen), sự chuyển hóa R-flurbiprofen thành S-flurbiprofen là rất nhỏ.

Các nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh rằng cytochrom CYP2C9 đóng một vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa flurbiprofen thành chất chuyển hóa chính của nó 4'-hydroxy-flurbiprofen. Chất chuyển hóa 4'-hydroxy-flurbiprofen cho thấy ít tác dụng kháng viêm trong mô hình viêm ở động vật. Các nghiên cứu *in vitro* cũng đã chứng minh sự glucuronid hóa của cả hai đồng phân của flurbiprofen và 4'-hydroxy-flurbiprofen.

UGT2B7 là isozym UGT chiếm ưu thế chịu trách nhiệm cho quá trình glucuronid hóa. Flurbiprofen không cảm ứng các enzym làm thay đổi sự chuyển hóa của nó.

### Thải trừ

Sau khi dùng flurbiprofen, dưới 3% flurbiprofen được bài tiết ở dạng không đổi qua nước tiểu, với khoảng 70% liều được thải qua nước tiểu dưới dạng flurbiprofen, 4'-hydroxy-flurbiprofen và liên hợp acylglucuronid của nó. Vì thải trừ thận là một con đường chính để thải trừ các chất chuyển hóa flurbiprofen, điều chỉnh liều ở bệnh nhân rối loạn chức năng thận vừa hoặc nặng có thể cần thiết để tránh tích lũy các chất chuyển hóa flurbiprofen.

Thời gian bán thải trung bình (t½) của R- và S-flurbiprofen tương tự nhau, tương ứng khoảng 4,7 và 5,7 giờ.

### Các đối tượng đặc biệt

**Trẻ em:** Dược động học của flurbiprofen chưa được nghiên cứu ở bệnh nhi.

**Chủng tộc:** Không có sự khác biệt về dược động học do chủng tộc đã được xác định.

**Người già:** Dược động học của flurbiprofen tương tự ở người già bị viêm khớp, bệnh nhân trẻ viêm khớp và tình nguyện viên khỏe mạnh trẻ tuổi khi dùng flurbiprofen 100 mg dưới dạng cả đơn hoặc đa liều.

**Suy gan:** Chuyển hóa ở gan có thể chiếm > 90% flurbiprofen thải trừ, vì vậy bệnh nhân mắc bệnh gan có thể cần giảm liều flurbiprofen so với bệnh nhân có chức

năng gan bình thường. Tuy nhiên, dược động học của R- và S-flurbiprofen là tương tự nhau ở bệnh nhân xơ gan do rượu (N=8) và tình nguyện viên trẻ khỏe mạnh (N=8) sau khi dùng liều flurbiprofen 200 mg duy nhất. Sự gắn flurbiprofen với protein huyết tương có thể giảm ở bệnh nhân mắc bệnh gan và nồng độ albumin huyết thanh dưới 3,1 g/dL.

**Suy thận:** Thanh thải qua thận là một đường thải trừ quan trọng của các chất chuyển hóa flurbiprofen, nhưng là đường thải trừ nhỏ đối với flurbiprofen ở dạng không đổi ( $\leq 3\%$  tổng lượng thanh thải). Độ thanh thải của R- và S-flurbiprofen không gắn kết không khác biệt đáng kể giữa những người tình nguyện khỏe mạnh bình thường (N=6, liều duy nhất 50 mg) và bệnh nhân suy thận (N=8, độ thanh thải inulin dao động từ 11 đến 43 ml/phút, đa liều 50 mg). Sự liên kết của flurbiprofen với protein huyết

tương có thể giảm ở bệnh nhân suy thận và nồng độ albumin huyết thanh dưới 3,9 g/dL. Sự thải trừ các chất chuyển hóa của flurbiprofen có thể giảm ở những bệnh nhân suy thận.

Flurbiprofen không được loại bỏ đáng kể từ thẩm tách máu ở những bệnh nhân được thẩm tách phúc mạc liên tục.

**13. Quy cách đóng gói:** Vi 10 viên. Hộp 1 vi, 3 vi và 10 vi.

**14. Điều kiện bảo quản:** Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

Tránh ánh sáng trực tiếp và nơi ẩm ướt.

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

**16. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:** TCCS.

Cơ sở sản xuất và Cơ sở phân phối

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM AMPHARCO U.S.A**

Khu công nghiệp Nhơn Trạch 3, Thị trấn Hiệp Phước, Huyện Nhơn Trạch, Tỉnh Đồng Nai

Điện thoại: 02513 566202

▲▲ AMPHARCO U.S.A

