



R. Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

TOPDOLAC 400cap.

Etodolac 400 mg

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

1. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nang cứng chứa:

- Thành phần dược chất:

Etodolac.....400,00 mg.

- Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, Tinh bột ngô, Aerosil (colloidal silicon dioxyd), Polyvinyl pyrrolidon (PVP) K30, Magnesi stearat, Natri starch glycolat.

(* Thành phần vỏ nang cứng số 0, màu hồng – trắng gồm: Gelatin, Methylparaben, Propylparapen, Natri lauryl sulfate, Glycerin, Silicon dioxide, Acid acetic, Sucrose fatty acid esters, Polyethylene glycol-4000, Titanium dioxide, Tartrazine, Erythrosine, Ponceau 4R, Nước tinh khiết).

2. Dạng bào chế: Viên nang cứng.

Mô tả sản phẩm: Viên nang cứng số 0, màu hồng – trắng, bột thuốc trong nang màu trắng, khô, hạt đều, to.

3. Chỉ định

Cần nhắc cẩn thận những lợi ích và nguy cơ tiềm ẩn của etodolac và các lựa chọn điều trị khác trước khi quyết định sử dụng etodolac. Sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất phù hợp với mục tiêu điều trị của từng bệnh nhân.

Viên nang cứng TOPDOLAC 400cap. được chỉ định:

- Đối với việc sử dụng cấp tính và lâu dài trong việc kiểm soát các dấu hiệu và triệu chứng sau:

- Thoái hóa khớp
- Viêm khớp dạng thấp

- Để kiểm soát cơn đau cấp tính

4. Liều lượng và cách dùng

Cần nhắc cẩn thận những lợi ích và nguy cơ tiềm ẩn của etodolac và các lựa chọn điều trị khác trước khi quyết định sử dụng etodolac. Sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất phù hợp với mục tiêu điều trị của từng bệnh nhân.

Sau khi quan sát đáp ứng với liệu pháp ban đầu với etodolac, nên điều chỉnh liều lượng và tần suất cho phù hợp với nhu cầu của từng bệnh nhân.

Nói chung không cần điều chỉnh liều etodolac ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình. Etodolac nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này, bởi vì, giống như các NSAID khác, nó có thể làm giảm thêm chức năng thận ở một số bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận.

Giảm đau

Tổng liều khuyến cáo hàng ngày của etodolac đối với cơn đau cấp tính lên tới 1.000 mg, được cho là từ 200 đến 400 mg sau mỗi 6 đến 8 giờ. Liều etodolac lớn hơn 1.000 mg/ngày chưa được đánh giá đầy đủ trong các thử nghiệm lâm sàng được kiểm soát tốt.

Viêm xương khớp và viêm khớp dạng thấp

Liều khởi đầu khuyến cáo của etodolac để kiểm soát các dấu hiệu và triệu chứng của viêm xương khớp hoặc viêm khớp dạng thấp là: 300 mg, 2 lần, hoặc 400 mg, hoặc 500 mg. Liều thấp hơn 600 mg/ngày có thể đủ để dùng lâu dài. Các bác sĩ nên biết rằng liều trên 1.000 mg/ngày chưa được đánh giá đầy đủ trong các thử nghiệm lâm sàng được kiểm soát tốt.

Trong các bệnh mạn tính, đáp ứng điều trị với etodolac đôi khi thấy trong vòng một tuần điều trị, nhưng thường thấy nhất sau hai tuần. Sau khi đạt được đáp ứng hiệu quả, liều dùng của bệnh nhân nên được xem xét và điều chỉnh theo yêu cầu.

Cách dùng: TOPDOLAC 400cap. được dùng bằng đường uống. Nên uống thuốc cùng với bữa ăn hoặc ngay sau khi ăn.

5. Chống chỉ định

Etodolac chống chỉ định ở những bệnh nhân mẫn cảm với etodolac.

Không nên dùng etodolac cho những bệnh nhân bị hen suyễn, nổi mề đay hoặc có các phản ứng dị ứng khác sau khi dùng aspirin hoặc các NSAID khác. Các phản ứng giống phản vệ nghiêm trọng và hiếm khi gây tử vong đối với NSAID đã được báo cáo ở những bệnh nhân này.

- Viên nén Etodolac bị chống chỉ định trong phẫu thuật ghép động mạch vành (CABG).

Không sử dụng đồng thời với thuốc chống đông NSAID khác, heparin, lithium, methotrexat từ 20 mg/tuần.

6. Cảnh báo và thận trọng

Tác dụng tim mạch

Biến cố huyết khối tim mạch

Các thử nghiệm lâm sàng về một số NSAID chọn lọc và không chọn lọc COX-2 trong thời gian lên đến ba năm đã cho thấy tăng nguy cơ mắc các biến cố huyết khối tim mạch (CV) nghiêm trọng, bao gồm nhồi máu cơ tim (MI) và đột quỵ, có thể gây tử vong. Dựa trên dữ liệu hiện có, vẫn không rõ nguy cơ biến cố huyết khối CV liệu có giống nhau đối với tất cả các NSAID hay không. Sự gia tăng tương đối các biến cố huyết khối tim mạch nghiêm trọng so với ban đầu do sử dụng NSAID dường như tương tự ở những người mắc và không mắc bệnh tim mạch đã biết hoặc các yếu tố nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Tuy nhiên, những bệnh nhân mắc bệnh tim mạch đã biết hoặc có các yếu tố nguy cơ có tỷ lệ mắc các biến cố huyết khối tim mạch nghiêm trọng cao hơn, do tỷ lệ ban đầu của họ tăng lên. Một số nghiên cứu quan sát cho thấy rằng sự gia tăng nguy cơ biến cố huyết khối tim mạch nghiêm trọng này bắt đầu ngay từ những tuần điều trị đầu tiên.

Để giảm thiểu rủi ro tiềm ẩn đối với biến cố tim mạch ở bệnh nhân điều trị bằng NSAID, hãy sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể. Các bác sĩ và bệnh nhân nên cảnh giác với sự phát triển của các sự kiện như vậy, trong suốt quá trình điều trị, ngay cả khi không có các triệu chứng CV trước đó. Bệnh nhân nên được thông báo về các triệu chứng của các biến cố tim mạch nghiêm trọng và các bước cần thực hiện nếu chúng xảy ra.

Không có bằng chứng nhất quán rằng việc sử dụng đồng thời aspirin làm giảm nguy cơ gia tăng các biến cố huyết khối CV nghiêm trọng liên quan đến việc sử dụng NSAID. Việc sử dụng đồng thời aspirin và NSAID, chẳng hạn như etodolac, làm tăng nguy cơ xảy ra các biến cố nghiêm trọng về đường tiêu hóa (GI).

Bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim

Các nghiên cứu quan sát được thực hiện tại Cơ quan đăng ký quốc gia Đan Mạch đã chứng minh rằng những bệnh nhân được điều trị bằng NSAID trong giai đoạn sau nhồi máu cơ tim có nguy cơ tái nhồi máu, tử vong liên quan đến biến cố huyết khối tim mạch và tử vong do mọi nguyên nhân bắt đầu trong tuần điều trị đầu tiên. Trong cùng nhóm này, tỷ lệ tử vong trong năm đầu tiên sau nhồi máu cơ tim là 20 trên 100 người/năm ở những bệnh nhân được điều trị bằng NSAID so với 12/100 người/năm ở những bệnh nhân không tiếp xúc với NSAID. Mặc dù tỷ lệ tử vong tuyệt đối đã giảm phần nào sau năm đầu tiên, nhưng nguy cơ tử vong tương đối gia tăng ở những người sử dụng NSAID vẫn tồn tại trong ít nhất 4 năm theo dõi tiếp theo.

Tránh sử dụng etodolac ở những bệnh nhân mới bị nhồi máu cơ tim, trừ khi lợi ích dự kiến vượt trội hơn nguy cơ biến cố huyết khối CV tái phát. Nếu etodolac được sử dụng ở những bệnh nhân mới bị nhồi máu cơ tim, hãy theo dõi bệnh nhân về các dấu hiệu thiếu máu cơ tim.

Tăng huyết áp

Các NSAID, bao gồm etodolac, có thể dẫn đến khởi phát đột tăng huyết áp mới hoặc làm trầm trọng thêm bệnh tăng huyết áp đã có từ trước, một trong hai điều này có thể góp phần làm tăng tỷ lệ mắc các biến cố tim mạch. Bệnh nhân dùng thiazid hoặc thuốc lợi tiểu quai có thể bị giảm đáp ứng với các liệu pháp này khi dùng NSAID. Cần thận trọng khi sử dụng NSAID, kể cả etodolac ở bệnh nhân tăng huyết áp. Huyết áp nên được theo dõi chặt chẽ trong thời gian bắt đầu điều trị bằng NSAID và trong suốt quá trình điều trị.

Suy tim và phù nề

Phân tích gộp các thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên có đối chứng giữa Coxib và NSAID truyền thống cho thấy tỷ lệ nhập viện vì suy tim ở bệnh nhân được điều trị chọn lọc COX-2 và bệnh nhân được điều trị bằng NSAID không chọn lọc tăng gấp hai lần so với bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Trong một nghiên cứu của Cơ quan đăng ký quốc gia Đan Mạch về bệnh nhân suy tim, việc sử dụng NSAID làm tăng nguy cơ mắc bệnh MI, nhập viện vì suy tim và tử vong.

Ngoài ra, tình trạng giữ nước và phù nề đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân được điều trị bằng NSAID. Sử dụng etodolac có thể làm giảm tác dụng CV của một số tác nhân trị liệu được sử dụng để điều trị các tình trạng bệnh lý này [ví dụ: thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin (ARB)].

Tránh sử dụng etodolac ở bệnh nhân suy tim nặng trừ khi lợi ích dự kiến vượt trội hơn nguy cơ suy tim nặng. Nếu dùng etodolac cho bệnh nhân suy tim nặng, theo dõi bệnh nhân để phát hiện các dấu hiệu suy tim nặng hơn.

Ảnh hưởng đến đường tiêu hóa (GI) - Nguy cơ loét, chảy máu và thủng đường tiêu hóa

NSAID, bao gồm etodolac, có thể gây ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên đường tiêu hóa (GI) bao gồm viêm, chảy máu, loét và thủng dạ dày, ruột non hoặc ruột già, có thể gây tử vong. Những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng này có thể xảy ra bất cứ lúc nào, có hoặc không có triệu chứng báo trước, ở những bệnh nhân được điều trị bằng NSAID. Chỉ 1/5 bệnh nhân phát triển tác dụng không mong muốn nghiêm trọng ở đường tiêu hóa trên khi điều trị bằng NSAID là có triệu chứng. Loét đường tiêu hóa trên, xuất huyết toàn bộ hoặc thủng do NSAID xảy ra ở khoảng 1% bệnh nhân được điều trị trong 3 đến 6 tháng và khoảng 2% đến 4% bệnh nhân được điều trị trong 1 năm. Những xu hướng này vẫn tiếp tục với thời gian sử dụng lâu hơn, làm tăng khả năng phát triển một biến cố GI nghiêm trọng vào một thời điểm nào đó trong quá trình điều trị. Tuy nhiên, ngay cả liệu pháp ngắn hạn cũng không phải là không có rủi ro.

NSAID nên được kê đơn hết sức thận trọng ở những người có tiền sử bệnh loét hoặc xuất huyết tiêu hóa. Bệnh nhân có tiền sử bệnh loét dạ dày và/hoặc xuất huyết tiêu hóa và sử dụng NSAID có nguy cơ phát triển xuất huyết tiêu hóa cao hơn 10 lần so với bệnh nhân không có các yếu tố nguy cơ này. Các yếu tố khác làm tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa ở bệnh nhân điều trị bằng NSAID bao gồm sử dụng đồng thời corticosteroid đường uống hoặc thuốc chống đông máu, thời gian điều trị bằng NSAID lâu hơn, hút thuốc, sử dụng rượu, tuổi già và tình trạng sức khỏe tổng quát kém. Hầu hết các báo cáo tự phát về các biến cố đường tiêu hóa gây tử vong là ở bệnh nhân cao tuổi bị suy nhược, và do đó, cần đặc biệt cẩn thận khi điều trị cho nhóm đối tượng này.

Để giảm thiểu rủi ro tiềm ẩn đối với tác dụng phụ trên đường tiêu hóa, nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể. Bệnh nhân và bác sĩ nên cảnh giác với các dấu hiệu và triệu chứng của loét và chảy máu đường tiêu hóa trong khi điều trị bằng NSAID và nhanh chóng tiến hành đánh giá và điều trị bổ sung nếu nghi ngờ có tác dụng phụ nghiêm trọng trên đường tiêu hóa. Điều này nên bao gồm việc ngừng NSAID cho đến khi loại trừ được tác dụng phụ nghiêm trọng trên đường tiêu hóa. Đối với những bệnh nhân có nguy cơ cao, nên xem xét các liệu pháp thay thế không liên quan đến NSAID.

Ảnh hưởng đến thận

Sử dụng NSAID trong thời gian dài đã dẫn đến hoại tử nhú thận và tổn thương thận khác. Độc tính trên thận cũng đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân mà prostaglandin thận có vai trò bù trừ trong việc duy trì tưới máu thận. Ở những bệnh nhân này, việc sử dụng thuốc chống viêm không steroid có thể làm giảm sự hình thành prostaglandin phụ thuộc vào liều và thứ hai là giảm lưu lượng máu đến thận, điều này có thể thúc đẩy quá trình mất bù của thận. Những bệnh nhân có nguy cơ cao gặp phải 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 thuốc ức chế men chuyển và người cao tuổi. Việc ngừng điều trị bằng NSAID thường dẫn đến sự phục hồi về trạng thái trước khi điều trị.

Tăng sản biểu mô chuyển tiếp vùng chậu thận, một sự thay đổi tự phát xảy ra với tần suất thay đổi, đã được quan sát thấy với tần suất tăng lên ở chuột cống đực được điều trị trong một nghiên cứu kéo dài 2 năm.

Bệnh thận tiến triển

Không có thông tin từ các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát về việc sử dụng etodolac ở bệnh nhân mắc bệnh thận tiến triển. Do đó, điều trị bằng etodolac không được khuyến cáo ở những bệnh nhân mắc bệnh này. Nếu bắt đầu điều trị bằng etodolac, nên theo dõi chặt chẽ chức năng thận của bệnh nhân.

Phản ứng phản vệ

Giống như các NSAIDs khác, phản ứng phản vệ có thể xảy ra ở những bệnh nhân không tiếp xúc với etodolac trước đó. Không nên dùng etodolac cho bệnh nhân có bộ ba aspirin. Phức hợp triệu chứng này thường xảy ra ở những bệnh nhân hen suyễn bị viêm mũi có hoặc không có polyp mũi, hoặc

những người có biểu hiện cơ thắt phế quản nghiêm trọng, có khả năng gây tử vong sau khi dùng aspirin hoặc các NSAID khác. Các phản ứng gây tử vong đã được báo cáo ở những bệnh nhân này. Cần tìm kiếm sự trợ giúp khẩn cấp trong trường hợp xảy ra phản ứng phản vệ.

Phản ứng da

NSAID, bao gồm etodolac, có thể gây ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên da như viêm da tróc vảy, Hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), có thể gây tử vong. Những sự kiện nghiêm trọng có thể xảy ra mà không có cảnh báo. Bệnh nhân nên được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng của các biểu hiện nghiêm trọng trên da và nên ngừng sử dụng thuốc khi bắt đầu xuất hiện triệu chứng trên da hoặc có bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào khác.

Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)

Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng NSAID như etodolac. Một số trường hợp đã gây tử vong hoặc đe dọa đến tính mạng. DRESS điển hình, mặc dù không riêng biệt, biểu hiện bằng sốt, phát ban, nổi hạch và/hoặc sưng mắt. Các biểu hiện lâm sàng khác có thể bao gồm viêm gan, viêm thận, bất thường về huyết học, viêm cơ tim hoặc viêm cơ. Đôi khi các triệu chứng của DRESS có thể giống với nhiễm vi-rút cấp tính. Tăng bạch cầu ái toan thường xuất hiện. Bởi vì rối loạn này có thể thay đổi trong biểu hiện của nó, các hệ thống cơ quan khác không được đề cập ở đây cũng có thể liên quan. Điều quan trọng cần lưu ý là các biểu hiện ban đầu của quá mẫn, chẳng hạn như sốt hoặc nổi hạch, có thể xuất hiện mặc dù phát ban không rõ ràng. Nếu có các dấu hiệu hoặc triệu chứng như vậy, hãy ngừng etodolac và đánh giá bệnh nhân ngay lập tức.

Độc tính trên thai nhi

Đóng sớm ống động mạch của thai nhi: Tránh sử dụng NSAID, bao gồm etodolac, ở phụ nữ mang thai khoảng 30 tuần tuổi trở lên. NSAID bao gồm etodolac, làm tăng nguy cơ đóng sớm ống động mạch của thai nhi ở độ tuổi thai này.

Thiếu ối/Suy thận sơ sinh:

Việc sử dụng NSAID, bao gồm etodolac, khi thai được khoảng 20 tuần hoặc muộn hơn trong thai kỳ có thể gây rối loạn chức năng thận của thai nhi dẫn đến thiếu ối và trong một số trường hợp, suy thận ở trẻ sơ sinh. Những kết quả bất lợi này được ghi nhận trung bình sau vài ngày đến vài tuần điều trị, mặc dù ít ối đã được báo cáo thường xuyên ngay sau 48 giờ sau khi bắt đầu dùng NSAID. Thiếu ối thường xảy ra, nhưng không phải là luôn luôn, có thể hồi phục khi ngừng điều trị. Ví dụ, các biến chứng của tình trạng thiếu ối kéo dài có thể bao gồm co cứng các chi và chậm trưởng thành phổi. Trong một số trường hợp chức năng thận ở trẻ sơ sinh bị suy giảm, cần phải thực hiện các thủ thuật xâm lấn như thay máu hoặc lọc máu.

Nếu điều trị bằng NSAID là cần thiết trong khoảng từ tuần thứ 20 đến tuần thứ 30 của thai kỳ, hãy hạn chế sử dụng etodolac ở liều thấp nhất có hiệu quả và thời gian ngắn nhất có thể. Cân nhắc theo dõi nước ối bằng siêu âm nếu điều trị bằng etodolac kéo dài hơn 48 giờ. Ngừng etodolac nếu xảy ra thiếu ối và theo dõi lâm sàng.

Cảnh báo tá dược:

Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose – galactose không nên dùng thuốc này.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai, cho con bú và khả năng sinh sản

Tóm tắt rủi ro

Sử dụng NSAID, bao gồm etodolac, có thể gây đóng sớm ống động mạch của thai nhi và rối loạn chức năng thận của thai nhi dẫn đến thiếu ối và trong một số trường hợp, suy thận ở trẻ sơ sinh. Do những rủi ro này, nên hạn chế liều lượng và thời gian sử dụng etodolac trong khoảng tuần 20 đến 30 của thai kỳ và tránh sử dụng etodolac trong khoảng tuần 30 và sau đó của thai kỳ.

Đóng sớm ống động mạch của thai nhi

Sử dụng NSAID, bao gồm etodolac, ở tuần thai thứ 30 hoặc muộn hơn trong thai kỳ làm tăng nguy cơ đóng sớm ống động mạch của thai nhi.

Thiếu ối/Suy thận sơ sinh

Sử dụng NSAID khi thai được khoảng 20 tuần hoặc muộn hơn trong thai kỳ có liên quan đến các trường hợp rối loạn chức năng thận của thai nhi dẫn đến thiếu ối và trong một số trường hợp, suy thận ở trẻ sơ sinh.

Dữ liệu từ các nghiên cứu quan sát về các nguy cơ phôi thai tiềm ẩn khác khi sử dụng NSAID ở phụ nữ trong tam cá nguyệt thứ nhất hoặc thứ hai của thai kỳ là không thuyết phục. Trong các nghiên cứu về sinh sản ở động vật, người ta đã phát hiện thấy các trường hợp đơn lẻ xuất hiện các biến đổi trong quá trình phát triển chi bao gồm dị tật thừa ngón, thiếu ngón, dính ngón và cốt hóa các đốt ngón ở chuột cống cũng như tật thiếu ngón và khớp đốt ngón chân ở thỏ. Những điều này đã được quan sát thấy ở các mức liều (2 đến 14 mg/kg/ngày) gần với liều lâm sàng ở người. Tuy nhiên, tần suất và sự phân bố nhóm liều lượng của những phát hiện này trong các nghiên cứu ban đầu hay các nghiên cứu được lặp lại đã không thiết lập được mối quan hệ rõ ràng về đáp ứng liều lượng hoặc thuốc. Các nghiên cứu về khả năng sinh sản của động vật không phải lúc nào cũng dự đoán được phản ứng của con người. Dựa trên dữ liệu về động vật, prostaglandin đã được chứng minh là có vai trò quan trọng trong tính thấm của mạch máu nội mạc tử cung, phôi nang cấy ghép, và phản ứng màng rụng. Trong các nghiên cứu trên động vật, việc sử dụng các chất ức chế tổng hợp prostaglandin như etodolac dẫn đến tăng tỷ lệ rụng trước và sau khi làm tổ. Prostaglandin cũng đã được chứng minh là có vai trò quan trọng trong sự phát triển thận của thai nhi. Trong các nghiên cứu trên động vật đã được công bố, các chất ức chế tổng hợp prostaglandin đã được báo cáo là làm giảm sự phát triển của thận khi dùng ở liều thích hợp trên lâm sàng. Nguy cơ cơ bản ước tính về dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai đối với (những) nhóm đối tượng được chỉ định là không rõ. Tất cả các trường hợp mang thai đều có nguy cơ dị tật bẩm sinh, từ vong hoặc các kết quả không mong muốn khác. Trong dân số Hoa Kỳ nói chung, nguy cơ ước tính về dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai ở những thai kỳ được công nhận lâm sàng lần lượt là 2-4% và 15-20%.

Cần nhắc lâm sàng

Phản ứng không mong muốn của thai nhi/trẻ sơ sinh

Đóng sớm ống động mạch của thai nhi: Tránh sử dụng NSAID ở phụ nữ mang thai khoảng 30 tuần trở lên trong thai kỳ, vì NSAID, bao gồm etodolac, có thể gây đóng sớm ống động mạch của thai nhi.

Thiếu ối/Suy thận sơ sinh

Nếu cần dùng NSAID khi thai được khoảng 20 tuần hoặc muộn hơn trong thai kỳ, hãy hạn chế sử dụng ở liều thấp nhất có hiệu quả và thời gian ngắn nhất có thể. Nếu điều trị bằng etodolac kéo dài hơn 48 giờ, hãy xem xét theo dõi bằng siêu âm để phát hiện thiếu ối. Nếu thiếu ối xảy ra, ngừng etodolac và theo dõi lâm sàng.

DỮ LIỆU

Dữ liệu con người

Không có nghiên cứu đầy đủ hoặc được kiểm soát tốt ở phụ nữ mang thai. Etodolac chỉ nên được sử dụng trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích điều trị cao hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Đóng sớm ống động mạch của thai nhi:

Các tài liệu đã xuất bản báo cáo rằng việc sử dụng NSAID từ tuần 30 và sau đó trong thai kỳ có thể gây đóng sớm ống động mạch của thai nhi.

Thiếu ối/Suy thận sơ sinh:

Các nghiên cứu đã công bố và các báo cáo sau lưu hành mô tả việc sử dụng NSAID của mẹ ở khoảng 20 tuần tuổi thai hoặc muộn hơn trong thai kỳ có liên quan đến rối loạn chức năng thận của thai nhi dẫn đến thiếu ối và trong một số trường hợp, suy thận ở trẻ sơ sinh. Trung bình, những kết quả bất lợi này được ghi nhận sau vài ngày đến vài tuần điều trị, mặc dù ít ối được báo cáo thường xuyên ngay sau 48 giờ sau khi bắt đầu dùng NSAID. Trong nhiều trường hợp, nhưng không phải tất cả, lượng nước ối giảm là thoáng qua và có thể hồi phục khi ngừng thuốc. Đã có một số ít trường hợp báo cáo về việc sử dụng NSAID của mẹ và rối loạn chức năng thận ở trẻ sơ sinh mà không có thiếu ối, một số trường hợp trong số đó là không thể đảo ngược. Một số trường hợp rối loạn chức năng thận ở trẻ sơ sinh cần điều trị bằng các thủ thuật xâm lấn, chẳng hạn như thay máu hoặc lọc máu.

Các hạn chế về phương pháp luận của các nghiên cứu và báo cáo sau lưu hành này bao gồm thiếu nhóm kiểm soát; thông tin hạn chế về liều lượng, thời gian và thời điểm tiếp xúc với thuốc; và sử dụng đồng thời các loại thuốc khác. Những hạn chế này ngăn cản việc thiết lập một ước tính đáng tin cậy về nguy cơ ảnh hưởng xấu đến thai nhi và trẻ sơ sinh khi mẹ sử dụng NSAID. Bởi vì dữ liệu an toàn đã được công bố về kết quả sơ sinh chủ yếu liên quan đến trẻ sinh non, nên tính khái quát của một số rủi ro được báo cáo đối với trẻ đủ tháng tiếp xúc với NSAID do mẹ sử dụng là không chắc chắn.

Phụ nữ cho con bú

Không biết etodolac có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do nhiều loại thuốc được bài tiết qua sữa mẹ và do khả năng xảy ra các phản ứng không mong muốn nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ từ etodolac, nên quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc có cân nhắc đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

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

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Thuốc ức chế men chuyển

Các báo cáo cho thấy rằng NSAID có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế men chuyển. Tương tác này nên được xem xét ở những bệnh nhân dùng NSAID đồng thời với thuốc ức chế men chuyển.

Thuốc kháng axit

Sử dụng đồng thời với thuốc kháng axit không có ảnh hưởng rõ ràng đến mức độ hấp thu etodolac. Tuy nhiên, thuốc kháng axit có thể làm giảm nồng độ đạt đỉnh từ 15% đến 20% nhưng không có tác dụng có thể phát hiện trong thời gian đạt đỉnh.

Aspirin

Khi dùng etodolac cùng với aspirin, sự gắn kết với protein của nó bị giảm, mặc dù độ thanh thải của etodolac tự do không bị thay đổi. Ý nghĩa lâm sàng của tương tác này không được biết đến; tuy nhiên, cũng như các NSAID khác, việc sử dụng đồng thời etodolac và aspirin thường không được khuyến cáo do có khả năng làm tăng tác dụng không mong muốn.

Cyclosporin, Digoxin, Methotrexat

Etodolac, giống như các NSAID khác, thông qua tác động lên prostaglandin ở thận, có thể gây ra những thay đổi trong quá trình đào thải các thuốc này dẫn đến tăng nồng độ cyclosporin, digoxin, methotrexat trong huyết thanh và tăng độc tính. Độc tính trên thận liên quan đến cyclosporin cũng có thể được tăng cường. Bệnh nhân dùng các loại thuốc này đồng thời dùng etodolac, hoặc bất kỳ NSAID nào khác, và đặc biệt là những bệnh nhân bị thay đổi chức năng thận, nên được theo dõi sự phát triển của các độc tính cụ thể của các loại thuốc này. NSAID đã được báo cáo là ức chế cạnh tranh sự tích lũy methotrexat trong các lát thận của thỏ. Điều này có thể chỉ ra rằng chúng có thể làm tăng độc tính của methotrexat. Cần thận trọng khi sử dụng NSAID đồng thời với methotrexat.

Thuốc lợi tiểu

Etodolac không có tương tác dược động học rõ ràng khi dùng với furosemid hoặc hydrochlorothiazid. Tuy nhiên, các nghiên cứu lâm sàng, cũng như các quan sát sau khi lưu hành thuốc đã chỉ ra rằng etodolac có thể làm giảm tác dụng thải natri niệu của furosemid và thiazid ở một số bệnh nhân. Đáp ứng này được cho là do ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận. Trong khi điều trị đồng thời với NSAID, bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu suy thận để đảm bảo hiệu quả lợi tiểu.

Glyburid

Etodolac không có tương tác dược động học rõ ràng khi dùng với glyburid.

Lithium

NSAID đã làm tăng nồng độ lithium trong huyết tương và giảm độ thanh thải lithium ở thận. Nồng độ lithium tối thiểu trung bình tăng 15% và độ thanh thải thận giảm khoảng 20%. Những tác dụng này được cho là do NSAID ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận. Do đó, khi dùng đồng thời NSAID và lithium, các đối tượng nên được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu ngộ độc lithium.

Phenylbutazon

Phenylbutazon làm tăng (khoảng 80%) phần tự do của etodolac. Mặc dù các nghiên cứu *in vivo* chưa được thực hiện để xem liệu độ thanh thải etodolac có bị thay đổi khi sử dụng đồng thời phenylbutazon hay không, không khuyến cáo sử dụng đồng thời các loại thuốc này.

Phenytoin

Etodolac không có tương tác dược động học rõ ràng khi dùng với phenytoin.

Warfarin

Tác dụng của warfarin và NSAID đối với xuất huyết tiêu hóa là hiệp đồng, do đó những người sử dụng cả hai loại thuốc này cùng nhau có nguy cơ xuất huyết tiêu hóa nghiêm trọng cao hơn so với những người chỉ sử dụng một trong hai loại thuốc. Các nghiên cứu dược động học ngắn hạn đã chứng minh rằng sử dụng đồng thời warfarin và etodolac dẫn đến giảm sự gắn kết với protein của warfarin,

nhưng không có thay đổi trong việc thanh thải warfarin tự do. Không có sự khác biệt đáng kể về tác dụng dược lực học của warfarin dùng đơn lẻ và warfarin dùng cùng với etodolac được đo bằng thời gian prothrombin. Vì vậy, điều trị đồng thời với warfarin và etodolac không cần điều chỉnh liều lượng của một trong hai loại thuốc. Tuy nhiên, nên thận trọng vì đã có một vài báo cáo tự phát về thời gian prothrombin kéo dài, có hoặc không có chảy máu, ở những bệnh nhân điều trị bằng etodolac được điều trị đồng thời với warfarin.

Tương tác thuốc/phòng thí nghiệm

Nước tiểu của bệnh nhân dùng etodolac có thể cho phản ứng dương tính giả đối với bilirubin niệu (urobilin) do sự hiện diện của các chất chuyển hóa phenolic của etodolac. Phương pháp que nhúng chẩn đoán, được sử dụng để phát hiện thể ceton trong nước tiểu, đã dẫn đến kết quả dương tính giả ở một số bệnh nhân được điều trị bằng etodolac. Nói chung, hiện tượng này không liên quan đến các sự kiện có ý nghĩa lâm sàng khác. Không quan sát thấy có mối quan hệ liều lượng.

Điều trị bằng Etodolac có liên quan đến việc giảm nhẹ nồng độ axit uric trong huyết thanh. Trong các thử nghiệm lâm sàng, mức giảm trung bình từ 1 đến 2 mg/dL đã được quan sát thấy ở bệnh nhân viêm khớp dùng etodolac (600 mg đến 1.000 mg/ngày) sau 4 tuần điều trị. Các mức này sau đó vẫn ổn định trong tối đa 1 năm điều trị.

Sinh ung thư, đột biến và suy giảm khả năng sinh sản

Không quan sát thấy tác dụng gây ung thư của etodolac ở chuột nhắt hoặc chuột cống uống liều 15 mg/kg/ngày (tương ứng là 45 đến 89 mg/m²) hoặc thấp hơn trong khoảng thời gian tương ứng là 2 năm hoặc 18 tháng. Etodolac không gây đột biến trong các thử nghiệm *in vitro* được thực hiện với *S. typhimurium* và các tế bào ung thư hạch của chuột nhắt cũng như trong thử nghiệm *in vivo* của chuột nhắt. Tuy nhiên, dữ liệu từ *in vitro* xét nghiệm tế bào lympho ngoại vi của con người cho thấy sự gia tăng về số lượng khoảng trống (3,0 đến 5,3% vùng không bắt màu trong chất nhuộm sắc mà không bị lệch vị trí) giữa các môi trường nuôi cấy được xử lý bằng etodolac (50 đến 200 mcg/mL) so với đối chứng âm tính (2,0%); không có sự khác biệt nào khác được ghi nhận giữa nhóm đối chứng và nhóm được điều trị bằng thuốc. Etodolac không gây suy giảm khả năng sinh sản ở chuột cống đực và cái với liều uống 16 mg/kg (94 mg/m²). Tuy nhiên, giảm khả năng làm tổ của trứng đã thụ tinh xảy ra ở nhóm dùng 8 mg/kg.

Tương kỵ của thuốc

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

10. Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ở những bệnh nhân dùng etodolac hoặc các NSAID khác, các tác dụng không mong muốn được báo cáo thường xuyên nhất xảy ra ở khoảng 1 đến 10% bệnh nhân là:

Các phản ứng của đường tiêu hóa bao gồm: đau bụng, táo bón, tiêu chảy, khó tiêu, đầy hơi, chảy máu/thũng, ợ nóng, buồn nôn, loét GI (dạ dày/tá tràng), nôn mửa.

Các phản ứng khác bao gồm: chức năng thận bất thường, thiếu máu, chóng mặt, phù nề, tăng men gan, nhức đầu, tăng thời gian chảy máu, ngứa, phát ban, ù tai.

Thông tin về phản ứng không mong muốn của etodolac được lấy từ 2.629 bệnh nhân viêm khớp được điều trị bằng etodolac trong các thử nghiệm lâm sàng mù đôi và nhãn mờ kéo dài từ 4 đến 320 tuần và các nghiên cứu sau khi lưu hành thuốc trên toàn thế giới. Trong các thử nghiệm lâm sàng, hầu hết các phản ứng không mong muốn đều nhẹ và thoáng qua. Tỷ lệ ngừng thuốc trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng do tác dụng phụ lên tới 10% đối với bệnh nhân điều trị bằng etodolac.

Các khiếu nại mới của bệnh nhân (với tỷ lệ lớn hơn hoặc bằng 1%) được liệt kê bên dưới theo hệ thống các cơ quan. Tỷ lệ mắc bệnh được xác định từ các thử nghiệm lâm sàng liên quan đến 465 bệnh nhân bị viêm xương khớp được điều trị bằng etodolac với liều 300 đến 500 mg (tức là 600 đến 1.000 mg/ngày).

Tỷ lệ lớn hơn hoặc bằng 1% - Có quan hệ nhân quả

Toàn thân - Ổn lạnh và sốt.

Hệ tiêu hóa - Chứng khó tiêu (10%), đau bụng*, tiêu chảy*, đầy hơi*, buồn nôn*, táo bón, viêm dạ dày, phân đen, nôn.

Hệ thần kinh - Suy nhược/khó chịu*, chóng mặt*, trầm cảm, căng thẳng.

Da - Ngứa, phát ban.

Các giác quan - Mờ mắt, ù tai.

Hệ niệu sinh dục - Tiểu khó, tiểu nhiều lần.

* Khiếu nại của bệnh nhân liên quan đến thuốc xảy ra ở 3 đến 9% bệnh nhân được điều trị bằng etodolac.

Khiếu nại của bệnh nhân liên quan đến thuốc xảy ra với tỷ lệ dưới 3% nhưng nhiều hơn 1%, không được đánh dấu.

Tỷ lệ thấp hơn 1% - Có quan hệ nhân quả

(Các phản ứng không mong muốn chỉ được báo cáo sau khi thuốc lưu hành trên toàn thế giới, không thấy trong các thử nghiệm lâm sàng, được coi là hiếm hơn và được in nghiêng.)

Toàn thân - *Phản ứng dị ứng, phản ứng phản vệ/dạng phản vệ (bao gồm cả sốc).*

Hệ tim mạch - Tăng huyết áp, suy tim sung huyết, đờ ỉn, đánh trống ngực, ngất, *viêm mạch (bao gồm hoại tử và dị ứng).*

Hệ tiêu hóa - Khát nước, khô miệng, viêm loét miệng, chán ăn, ợ hơi, tăng men gan, *viêm gan ứ mật, viêm gan, vàng da ứ mật, viêm tá tràng, vàng da, suy gan, hoại tử gan, loét dạ dày có hoặc không chảy máu và/hoặc thủng, loét đường ruột, viêm tụy.*

Hệ máu và bạch huyết - Vết bầm máu, thiếu máu, giảm tiểu cầu, tăng thời gian chảy máu, *mất bạch cầu hạt, thiếu máu tán huyết, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm toàn thể huyết cầu.*

Chuyển hóa và dinh dưỡng - Phù, tăng creatinin huyết thanh, *tăng đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường đã được kiểm soát trước đó.*

Hệ thần kinh - Mất ngủ, ngủ gà.

Hệ hô hấp - Hen suyễn, *thâm nhiễm phổi với tăng bạch cầu ái toan.*

Da - Phù mạch, đờ mề hôi, mày đay, ban mụn nước, *viêm mạch da với ban xuất huyết, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, tăng sắc tố, ban đỏ đa dạng.*

Các giác quan - Sợ ánh sáng, rối loạn thị giác thoáng qua.

Hệ niệu sinh dục - *BUN tăng cao, suy thận, thiếu năng thận, hoại tử nhú thận.*

Tỷ lệ thấp hơn 1% - Quan hệ nhân quả không xác định

(Các biến cố y tế xảy ra trong những trường hợp không chắc chắn về mối quan hệ nhân quả với etodolac. Những phản ứng được liệt kê này là thông tin cảnh báo dành cho bác sĩ.)

Toàn thân - Nhiễm trùng, nhức đầu.

Hệ tim mạch - Loạn nhịp tim, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não.

Hệ tiêu hóa - Viêm thực quản có hoặc không có chít hẹp hoặc co thắt cơ tim, viêm đại tràng.

Chuyển hóa và dinh dưỡng - Thay đổi cân nặng.

Hệ thần kinh - Dị cảm, lú lẫn.

Hệ hô hấp - Viêm phế quản, khó thở, viêm họng, viêm mũi, viêm xoang.

Da và các phần phụ - Rụng tóc, phát ban dát sần, nhạy cảm với ánh sáng, bong tróc da.

Các giác quan - Viêm kết mạc, điếc, rối loạn vị giác.

Hệ niệu sinh dục - Viêm bàng quang, tiểu ra máu, khí hư bất thường, sỏi thận, viêm thận kẽ, chảy máu tử cung bất thường.

Các phản ứng không mong muốn bổ sung được báo cáo với NSAIDS

Toàn thân - Nhiễm trùng huyết, tử vong

Hệ tim mạch - Nhịp tim nhanh

Hệ tiêu hóa - Loét dạ dày, viêm dạ dày, xuất huyết tiêu hóa, viêm lưỡi, nôn ra máu

Hệ máu và bạch huyết - Phi đại hạch bạch huyết

Hệ thần kinh - Lo lắng, giấc mơ bất thường, co giật, hôn mê, ảo giác, viêm màng não, run, chóng mặt

Hệ hô hấp - Suy hô hấp, viêm phổi

Hệ niệu sinh dục - Thiếu niệu/đa niệu, protein niệu

11. Quá liều và cách xử trí

Các triệu chứng sau khi dùng quá liều NSAID cấp tính thường giới hạn ở trạng thái thờ ơ, buồn ngủ, buồn nôn, nôn và đau vùng thượng vị, thường có thể hồi phục khi được chăm sóc hỗ trợ. Xuất huyết tiêu hóa có thể xảy ra và hôn mê xảy ra sau khi dùng quá liều một lượng lớn ibuprofen hoặc axit mefenamic. Tăng huyết áp, suy thận cấp và suy hô hấp có thể xảy ra nhưng rất hiếm. Các phản ứng phản vệ đã được báo cáo khi dùng NSAID để điều trị và có thể xảy ra sau khi dùng quá liều.

Bệnh nhân nên được chăm sóc triệu chứng và hỗ trợ sau khi dùng quá liều NSAID. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Gây nôn và/hoặc dùng than hoạt tính (60 đến 100 g ở người lớn, 1 đến 2 g/kg ở trẻ em) và/hoặc có thể chỉ định thuốc tẩy thẩm thấu cho những bệnh nhân được khám trong vòng 4 giờ sau khi uống có triệu chứng hoặc sau khi dùng quá liều lượng lớn (5 đến 10 lần liều thông

thường). Các phương pháp như lợi tiểu cưỡng bức, kiềm hóa nước tiểu, chạy thận nhân tạo hoặc truyền máu có thể không hữu ích do etodolac liên kết với protein cao.

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc chống viêm và chống thấp khớp.

Mã ATC: M01AB08.

Etodolac là một loại thuốc chống viêm không steroid (NSAID) thể hiện các hoạt tính chống viêm, giảm đau và hạ sốt trong mô hình động vật. Cơ chế hoạt động của etodolac, giống như các NSAID khác, vẫn chưa được hiểu rõ hoàn toàn, nhưng có thể liên quan đến sự ức chế tổng hợp prostaglandin.

Etodolac là hỗn hợp của [-]R- và [+]S-etodolac. Cũng như các NSAID khác, người ta đã chứng minh ở động vật rằng dạng [+]S có hoạt tính sinh học. Cả hai đồng phân đối quang đều ổn định và không có chuyển đổi từ [-]R sang [+]S *in vivo*.

13. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Sinh khả dụng toàn thân của etodolac là 100% so với dạng dung dịch và ít nhất là 80% khi được xác định từ các nghiên cứu cân bằng khối lượng. Etodolac được hấp thu tốt và có sinh khả dụng tương đối là 100% khi viên nang 200 mg được so sánh với dạng dung dịch etodolac. Dựa trên các nghiên cứu cân bằng khối lượng, khả dụng toàn thân của etodolac từ dạng viên nén hoặc viên nang ít nhất là 80%. Etodolac không trải qua quá trình chuyển hóa bước đầu đáng kể sau khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình (± 1 SD) (C_{max}) nằm trong khoảng từ 14 ± 4 đến 37 ± 9 mcg/mL sau khi dùng liều đơn 200 đến 600 mg và đạt được sau 80 ± 30 phút (xem Bảng 1 tóm tắt các thông số dược động học). Tỷ lệ liều dựa trên diện tích dưới đường cong (AUC) là tuyến tính khi sử dụng các liều lên đến 600 mg mỗi 12 giờ. Nồng độ đỉnh tỷ lệ với liều đối với cả etodolac toàn phần và etodolac tự do khi dùng liều lên tới 400 mg mỗi 12 giờ, nhưng với liều 600 mg, nồng độ đỉnh cao hơn khoảng 20% so với dự đoán dựa trên liều thấp hơn. Mức độ hấp thu etodolac không bị ảnh hưởng khi dùng etodolac sau bữa ăn. Tuy nhiên, lượng thức ăn làm giảm khoảng một nửa nồng độ đỉnh đạt được và tăng thời gian đạt nồng độ đỉnh từ 1,4 đến 3,8 giờ.

Bảng 1. Giá trị trung bình (CV%)[†] Các thông số dược động học của etodolac ở người trưởng thành khỏe mạnh bình thường và các nhóm đối tượng đặc biệt khác nhau

Thông số PK	Người lớn khỏe mạnh bình thường (18-65)* (n=179)	Nam giới khỏe mạnh (18-65) (n=176)	Nữ giới khỏe mạnh (27-65) (n=3)	Người cao tuổi (>65) (70-84)	Chạy thận nhân tạo (24-65) (n=9) Có thẩm phân máu / Không thẩm phân máu		Suy thận (46-73) (n=10)	Suy gan (34-60) (n=9)
	T_{max} , giờ	1,4 (61%) †	1,4 (60%)	1,7 (60%)	1,2 (43%)	1,7 (88%)	0,9 (67%)	2,1 (46%)
Đường uống Độ thanh thải, mL/h/kg (CL/F)	49,1 (33%)	49,4 (33%)	35,7 (28%)	45,7 (27%)	N/A	N/A	58,3 (19%)	42,0 (43%)
Thể tích phân bố biểu kiến, mL/kg (Vd/F)	393 (29%)	394 (29%)	300 (8%)	414 (38%)	N/A	N/A	N/A	N/A
Thời gian bán hủy, giờ	6,4 (22%)	6,4 (22%)	7,9 (35%)	6,5 (24%)	5,1 (22%)	7,5 (34%)	N/A	5,7 (24%)

[†] % Hệ số biến thiên

* Độ tuổi (tuổi)

N/A = không áp dụng

Phân bố

Thể tích phân bố biểu kiến trung bình (Vd/F) của etodolac là khoảng 390 mL/kg. Etodolac liên kết hơn 99% với protein huyết tương, chủ yếu với albumin. Phần tự do nhỏ hơn 1% và không phụ thuộc vào tổng nồng độ etodolac trong khoảng liều được nghiên cứu. Không biết liệu etodolac có bài tiết qua sữa

mẹ hay không; tuy nhiên, dựa trên các đặc tính vật lý-hóa học, thuốc có thể bài tiết vào sữa mẹ. Dữ liệu từ các nghiên cứu *in vitro*, sử dụng nồng độ đỉnh trong huyết thanh ở liều điều trị được báo cáo ở người, cho thấy phần etodolac tự do không bị thay đổi đáng kể bởi acetaminophen, ibuprofen, indomethacin, naproxen, piroxicam, chlorpropamid, glipizid, glyburid, phenytoin và probenecid.

Chuyển hóa

Etodolac được chuyển hóa mạnh ở gan. Vai trò (nếu có) của hệ thống cytochrom P450 trong quá trình chuyển hóa etodolac vẫn chưa được biết. Một số chất chuyển hóa etodolac đã được xác định trong huyết tương và nước tiểu người. Các chất chuyển hóa khác đã được xác định. Các chất chuyển hóa bao gồm 6-, 7- và 8-hydroxylated-etodolac và etodolac glucuronid. Sau một liều 14C-etodolac duy nhất, các chất chuyển hóa hydroxyl hóa chiếm dưới 10% tổng lượng thuốc trong huyết thanh. Khi dùng liều kéo dài, chất chuyển hóa hydroxylated-etodolac không tích lũy trong huyết tương của bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Mức độ tích lũy các chất chuyển hóa hydroxylated-etodolac ở bệnh nhân rối loạn chức năng thận chưa được nghiên cứu. Các chất chuyển hóa hydroxylated-etodolac trải qua quá trình glucuronid hóa sau khi bài tiết qua thận và thải trừ một phần qua phân.

Thải trừ

Độ thanh thải đường uống trung bình của etodolac sau khi uống là 49 (\pm 16) mL/giờ/kg. Khoảng 1% liều etodolac được bài tiết dưới dạng không thay đổi trong nước tiểu với 72% liều được bài tiết vào nước tiểu dưới dạng thuốc gốc cộng với chất chuyển hóa:

- etodolac, không đổi	1%
- etodolac glucuronid	13%
- các chất chuyển hóa hydroxyl hóa (6-, 7- và 8-OH)	5%
- chất chuyển hóa hydroxyl hóa glucuronid	20%
- chất chuyển hóa không xác định	33%

Mặc dù thải trừ qua thận là một con đường bài tiết quan trọng đối với các chất chuyển hóa etodolac, nhìn chung không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân rối loạn chức năng thận nhẹ đến trung bình. Thời gian bán hủy cuối cùng ($T_{1/2}$) của etodolac là 6,4 giờ (22% CV). Ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận nặng hoặc đang chạy thận nhân tạo, nói chung không cần điều chỉnh liều.

Bài tiết qua phân chiếm 16% liều dùng.

Các đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi

Trong các nghiên cứu lâm sàng etodolac, không quan sát thấy sự khác biệt tổng thể nào về tính an toàn hoặc hiệu quả giữa những bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi. Trong các nghiên cứu dược động học, tuổi tác đã được chứng minh là không có bất kỳ ảnh hưởng nào đến thời gian bán thải hoặc sự gắn kết với protein của etodolac và không có sự thay đổi về sự tích lũy thuốc dự kiến. Do đó, nhìn chung không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi dựa trên dược động học.

Etodolac được đào thải chủ yếu qua thận. Vì bệnh nhân cao tuổi có nhiều khả năng bị suy giảm chức năng thận hơn, nên cần thận trọng trong việc lựa chọn liều lượng và theo dõi chức năng thận.

Trẻ em

An toàn và hiệu quả ở bệnh nhi dưới 18 tuổi chưa được nghiên cứu.

Chủng tộc

Sự khác biệt về dược động học do chủng tộc chưa được xác định. Các nghiên cứu lâm sàng bao gồm các bệnh nhân thuộc nhiều chủng tộc, tất cả đều có phản ứng giống nhau.

Suy gan

Etodolac chủ yếu được chuyển hóa ở gan. Ở những bệnh nhân xơ gan còn bù, sự phân bố của etodolac toàn phần và tự do không bị thay đổi. Bệnh nhân mắc bệnh gan cấp tính và mạn tính thường không cần giảm liều etodolac so với bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Tuy nhiên, độ thanh thải etodolac phụ thuộc vào chức năng gan và có thể giảm ở bệnh nhân suy gan nặng. Sự gắn kết với protein huyết tương của etodolac không thay đổi ở bệnh nhân xơ gan còn bù dùng etodolac.

Suy thận

Dược động học của etodolac đã được nghiên cứu ở những đối tượng suy thận. Độ thanh thải qua thận của etodolac không thay đổi ở bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin từ 37 đến 88 mL/phút). Hơn nữa, không có sự khác biệt đáng kể trong việc sử dụng etodolac toàn phần và tự do ở những bệnh nhân này. Tuy nhiên, etodolac nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này,

vì cũng như các NSAID khác, nó có thể làm giảm thêm chức năng thận ở một số bệnh nhân. Ở những bệnh nhân chạy thận nhân tạo, độ thanh thải etodolac toàn phần biểu kiến lớn hơn 50%, do phần không liên kết lớn hơn 50%. Độ thanh thải etodolac tự do không bị thay đổi, điều này cho thấy tầm quan trọng của việc liên kết với protein trong sự sắp xếp của etodolac. Etodolac không được loại bỏ đáng kể khỏi máu ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo.

14. Quy cách đóng gói:

Vi 10 viên. Hộp 3 vi; 5 vi; 10 vi. Chai 50 viên, 100 viên và 200 viên.

15. Điều kiện bảo quản: Nơi khô thoáng, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30⁰C.

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

17. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

CÔNG TY CỔ PHẦN US PHARMA USA

Lô B1 – 10, Đường D2, Khu công nghiệp Tây Bắc Cù Chi, Ấp Bàu Tre 2, Xã Tân An Hội, Huyện Cù Chi, Thành phố Hồ Chí Minh – Việt Nam.

Mọi thắc mắc và thông tin chi tiết, xin liên hệ số điện thoại 028-37908860

