

Rx

BIXOCOT



Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

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

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Bixocot

Thành phần hoạt chất: Etoricoxib 60mg

Thành phần tá dược: Calcium hydrogen phosphat, microcrystalline cellulose, maize starch, sodium methyl paraben, sodium propyl paraben, PVP K 30 (povidon), purified talc, colloidal anhydrous silica, croscarmellose sodium, magnesium stearat, hypromellose, PEG 6000 (Macrogol 6000), titanium dioxid, colour Iron oxide red.

Bixocot - 90

Thành phần hoạt chất: Etoricoxib 90mg

Thành phần tá dược: Calcium hydrogen phosphat, microcrystalline cellulose, maize starch, sodium methyl paraben, sodium propyl paraben, PVP K 30 (povidon), purified talc, colloidal anhydrous silica, croscarmellose sodium, magnesium stearat, hypromellose, PEG 6000 (Macrogol 6000), titanium dioxid, col. Brilliant blue (lake), col. Quinolin Yellow (lake).

2. Dạng bào chế

Dạng bào chế: viên nén bao phim.

Mô tả đặc điểm thuốc:

Bixocot: Viên nén bao phim màu hồng nhạt hình tròn, lồi hai mặt, một mặt có rãnh và phẳng ở mặt còn lại.

Bixocot -90: Viên nén bao phim màu xanh lá cây hình tròn, lồi hai mặt, một mặt có rãnh và phẳng ở mặt còn lại.

3. Chỉ định

Người lớn và thanh thiếu niên từ 16 tuổi trở lên để giảm triệu chứng đau của thoái hoá khớp (OA), viêm khớp dạng thấp (RA), viêm cột sống dính khớp, giảm đau và viêm của đợt khởi phát cấp tính trong bệnh thông phong (gút).

Etoricoxib được chỉ định ở người lớn và thanh thiếu niên từ 16 tuổi trở lên để điều trị ngắn hạn các cơn đau vừa trong phẫu thuật nha khoa.

Quyết định kê đơn thuốc ức chế chọn lọc trên COX-2 nên dựa trên đánh giá chung của từng bệnh nhân.

4. Liều dùng – Cách dùng

Liều dùng:

Các biến cố liên quan đến tim mạch của etoricoxib có thể tăng khi thời gian trị liệu kéo dài, khuyến cáo sử dụng liều thấp nhất trong thời gian ngắn nhất. Đáp ứng trị liệu phải được đánh giá định kỳ, đặc biệt đối với bệnh nhân thoái hoá khớp mạn tính

Thoái hoá khớp (OA):

Liều khuyến cáo là 30mg mỗi ngày một lần, có thể tăng liều lên 60mg mỗi ngày một lần nếu cần thiết. Trong trường hợp không có đáp ứng điều trị, cần xem xét lựa chọn các biện pháp điều trị khác.

Viêm khớp dạng thấp (RA):

Liều khuyến cáo là 60mg mỗi ngày một lần, có thể tăng liều lên 90mg mỗi ngày một lần nếu cần thiết. Khi bệnh nhân đã ổn định về mặt lâm sàng, có thể giảm liều xuống lại 60mg mỗi ngày một lần. Trong trường hợp không có đáp ứng điều trị, cần xem xét lựa chọn các biện pháp điều trị khác.

Viêm cột sống dính khớp:

Liều khuyến cáo là 60mg mỗi ngày một lần, có thể tăng liều lên 90mg mỗi ngày một lần nếu cần thiết. Khi bệnh nhân đã ổn định về mặt lâm sàng, có thể giảm liều xuống lại 60mg mỗi ngày một lần. Trong trường hợp không có đáp ứng điều trị, cần xem xét lựa chọn các biện pháp điều trị khác.

Đau cấp tính:

Trong trường hợp đau cấp tính, etoricoxib có thể được sử dụng để giảm đau trong giai đoạn này.

Đợt khởi phát cấp tính trong bệnh gút:

Liều khuyến cáo là 120mg mỗi ngày một lần. Trong các thử nghiệm lâm sàng, etoricoxib được sử dụng trong vòng 8 ngày.

Đau sau phẫu thuật nha khoa:

Liều khuyến cáo là 90mg mỗi ngày một lần, sử dụng tối đa 3 ngày.

Liều cao hơn liều khuyến cáo chưa được nghiên cứu đầy đủ về tính hiệu quả. Do đó:

- Liều dùng cho thoái hoá khớp (OA) không được vượt quá 60mg một ngày.
- Liều dùng cho viêm khớp dạng thấp (RA) và viêm cột sống dính khớp không được vượt quá 90mg một ngày.
- Liều dùng cho bệnh gút cấp không được vượt quá 120mg một ngày, sử dụng tối đa trong 8 ngày.
- Liều dùng cho đau sau phẫu thuật nha khoa không được vượt quá 90mg một ngày, sử dụng tối đa trong 3 ngày.

Đối tượng đặc biệt:

Người cao tuổi:

Không cần hiệu chỉnh liều. Cũng như các loại thuốc khác, cần thận trọng ở bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân suy gan:

Bất kể chỉ định nào, những bệnh nhân có rối loạn chức năng gan nhẹ (*chỉ số Child-Pugh 5-6*): không được vượt quá 60mg mỗi ngày một lần.

Ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng gan vừa phải (*chỉ số Child-Pugh 7-9*): không được vượt quá 30mg mỗi ngày một lần.

Dữ liệu lâm sàng đối với bệnh nhân suy gan vừa vẫn còn hạn chế, do đó cần sử dụng thận trọng.

Không có dữ liệu lâm sàng ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan nặng (*chỉ số Child-Pugh ≥ 10*). Do đó, chống chỉ định etoricoxib ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy thận:

Không cần hiệu chỉnh liều đối với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≥ 30 ml/phút.

Chống chỉ định etoricoxib đối với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút.

Trẻ em:

Chống chỉ định etoricoxib ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 16 tuổi.

Cách dùng:

Viên nén etoricoxib dùng qua đường uống, có thể dùng chung với thức ăn hoặc xa bữa ăn. Thuốc khởi phát tác dụng nhanh hơn khi dùng xa bữa ăn. Cần xem xét vấn đề này khi muốn giảm đau nhanh.

5. Chống chỉ định

- Quá mẫn với thành phần hoạt chất hoặc với bất kì thành phần tá dược nào của thuốc.
- Loét dạ dày tá tràng hoặc xuất huyết tiêu hóa.
- Bệnh nhân sau khi uống acid acetylsalicylic hoặc các NSAID bao gồm thuốc ức chế chọn lọc enzym COX-2 (cyclooxygenase-2), bệnh nhân có tiền sử xuất hiện triệu chứng co thắt phế quản, viêm mũi cấp tính, polyp mũi, phù, nổi mề đay hoặc phản ứng dị ứng.
- Phụ nữ có thai và cho con bú.
- Suy giảm chức năng gan nặng (albumin huyết thanh < 25 g/l hoặc chỉ số Child-Pugh ≥ 10)
- Độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút.
- Trẻ em và thanh thiếu niên dưới 16 tuổi.
- Bệnh viêm đường ruột.
- Suy tim sung huyết (NYHA II-IV).
- Bệnh nhân tăng huyết áp $> 140/90$ mmHg và chưa được kiểm soát tốt.
- Bệnh thiếu máu cơ tim cục bộ, bệnh động mạch ngoại biên, và/hoặc bệnh mạch máu não.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Hệ tiêu hóa:

Các biến chứng về hệ tiêu hóa trên (thủng, loét hoặc xuất huyết tiêu hóa - PUBs) đã được báo cáo và có thể dẫn đến tử vong ở những bệnh nhân được điều trị bằng etoricoxib.

Cần thận trọng khi điều trị thuốc nhóm NSAID cho bệnh nhân có tiền sử biến chứng trên đường tiêu hóa, bệnh nhân lớn tuổi, bệnh nhân đang sử dụng các thuốc NSAID khác hoặc sử dụng đồng thời acid acetylsalicylic, có tiền sử bệnh về tiêu hóa như loét, xuất huyết tiêu hóa. Khi dùng etoricoxib đồng thời với acid acetylsalicylic (ngay cả ở liều thấp): có nguy cơ tăng tác dụng phụ đường tiêu hóa (loét đường tiêu hóa hoặc các biến chứng đường tiêu hóa khác). Sự khác biệt về độ an toàn dạ dày-ruột (GI) giữa các chất ức chế chọn lọc enzym COX-2 + acid acetylsalicylic so với NSAID + acid acetylsalicylic chưa được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng dài hạn.

Hệ tim mạch:

Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy thuốc ức chế chọn lọc enzym COX-2 thường gây biến chứng huyết khối tắc nghẽn mạch máu (như nhồi máu cơ tim (MI), đột quy) so với giả dược

và một số thuốc NSAIDs. Các yếu tố nguy cơ phụ thuộc vào liều và thời gian sử dụng, khuyến cáo sử dụng liều thấp nhất trong thời gian ngắn nhất. Cần đánh giá định kỳ đáp ứng của bệnh nhân, đặc biệt trong bệnh viêm khớp mạn tính.

Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ liên quan đến tim mạch (tăng huyết áp, tăng lipid huyết, đái tháo đường, hút thuốc) chỉ được điều trị với etoricoxib khi được xem xét cẩn thận. Thuốc ức chế chọn lọc COX-2 không được dùng để thay thế cho acid acetylsalicylic trong dự phòng huyết khối do thiếu tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu. Vì vậy, cần tiếp tục phương pháp điều trị chống kết tập tiểu cầu.

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 huyết 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 etoricoxib ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

Thận:

Prostaglandin thận đóng vai trò hỗ trợ trong việc duy trì tưới máu thận. Việc điều trị với etoricoxib sẽ làm giảm sự tạo thành prostaglandin, do đó làm giảm máu đến thận, dẫn đến suy giảm chức năng thận. Bệnh nhân có nguy cơ cao khi có tiền sử suy giảm chức năng thận, suy tim mất bù hoặc xơ gan. Cần theo dõi cẩn thận chức năng thận.

Ứ dịch, phù nề và tăng huyết áp:

Như với các sản phẩm thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin khác, giữ nước, phù nề và tăng huyết áp đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng etoricoxib. Các thuốc NSAID, bao gồm etoricoxib, có thể liên quan đến việc phát sinh bệnh hay tái phát bệnh suy tim sung huyết. Cần thận trọng khi bệnh nhân có tiền sử bệnh tim, suy giảm chức năng thất trái, tăng huyết áp và bệnh nhân đang bị phù nề do bất kỳ nguyên nhân gì. Nếu có bất kỳ dấu hiệu trở nặng của các triệu chứng trên, cần ngưng dùng etoricoxib.

Etoricoxib có liên quan đến tăng huyết áp nghiêm trọng và thường xuyên hơn các thuốc khác trong nhóm NSAID và chất ức chế chọn lọc enzym COX-2, đặc biệt ở liều cao. Do đó, cần phải kiểm soát được huyết áp trước khi dùng etoricoxib. Cần theo dõi huyết áp trong vòng hai tuần sau khi bắt đầu điều trị và định kỳ sau đó. Nếu huyết áp tăng lên quá mức, nên xem xét liệu pháp thay thế và theo dõi huyết áp thường xuyên trong quá trình trị liệu.

Gan:

Trong báo cáo thử nghiệm lâm sàng, khoảng 1% bệnh nhân tăng ALT và/hoặc AST hơn 3 lần so với ngưỡng giới hạn trên mức bình thường khi sử dụng etoricoxib trong một năm ở liều 30mg, 60mg, 90mg mỗi ngày.

Cần thận trọng và theo dõi khi bệnh nhân có triệu chứng và/hoặc dấu hiệu bị rối loạn chức năng gan hoặc có xét nghiệm chức năng gan bất thường. Nếu có dấu hiệu gan bị ảnh hưởng,

hoặc xét nghiệm chức năng gan bất thường (men gan tăng hơn 3 lần ngưỡng giới hạn bình thường) thì cần phải ngưng dùng etoricoxib.

Tổng quan:

- Nếu trong quá trình điều trị, bệnh nhân bị suy giảm chức năng ở bất kỳ hệ thống cơ quan nào được mô tả ở trên, cần ngưng dùng etoricoxib và thực hiện các liệu pháp thay thế thích hợp. Cần giám sát chặt chẽ khi sử dụng etoricoxib ở người cao tuổi, bệnh nhân suy thận, gan hoặc rối loạn chức năng tim.
- Cần thận trọng khi bắt đầu điều trị với etoricoxib ở bệnh nhân có tình trạng mất nước đáng kể. Nên bù nước cho bệnh nhân trước khi bắt đầu trị liệu.
- Sau khi ra thị trường, rất hiếm có báo cáo về những phản ứng da nghiêm trọng khi dùng NSAID và vài chất ức chế chọn lọc enzym COX-2, bao gồm viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc xảy ra. Phần lớn các trường hợp bệnh nhân có phản ứng này thường khởi phát sớm trong tháng đầu điều trị.
- Đã có báo cáo về những phản ứng mẫn cảm nghiêm trọng (như phản ứng phản vệ và phù mạch) ở bệnh nhân dùng etoricoxib. Một vài chất ức chế chọn lọc COX-2 thường liên quan đến tăng nguy cơ phản ứng da ở bệnh nhân có tiền sử dị ứng thuốc. Cần ngưng trị liệu etoricoxib khi bắt đầu có biểu hiện phát ban ở da, các tổn thương niêm mạc hoặc bất kỳ dấu hiệu nào của phản ứng quá mẫn.
- Etoricoxib có thể gây sốt và các dấu hiệu viêm khác.
- Cần thận trọng khi dùng đồng thời etoricoxib với warfarin hoặc với các thuốc chống đông đường uống khác.
- Những phụ nữ có ý định mang thai: không khuyến cáo dùng etoricoxib cũng như các thuốc ức chế tổng hợp cyclooxygenase / prostaglandin.

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

Phụ nữ có thai:

Không có dữ liệu lâm sàng trên phụ nữ có thai dùng etoricoxib. Mặc dù các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản, nhưng chưa rõ etoricoxib có nguy cơ trong thời kỳ mang thai hay không.

Cũng như các thuốc khác có tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin, nên tránh dùng etoricoxib trong ba tháng cuối thai kỳ vì có thể gây đờ tử cung và đóng ống động mạch sớm. Khi đang điều trị, phụ nữ phát hiện có thai phải ngừng sử dụng etoricoxib.

Phụ nữ đang cho con bú:

Phụ nữ đang cho con bú không sử dụng etoricoxib vì chưa biết etoricoxib có tiết qua sữa mẹ hay không nhưng etoricoxib tiết qua sữa khi thử nghiệm trên chuột.

Khả năng sinh sản:

Không khuyến cáo dùng etoricoxib cũng như các thuốc ức chế chọn lọc enzym COX-2 ở những phụ nữ có ý định mang thai.

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

Bệnh nhân sẽ có cảm giác chóng mặt, hoa mắt, lơ mơ hoặc buồn ngủ khi dùng etoricoxib, do đó không khuyến cáo lái xe và vận hành máy móc khi sử dụng thuốc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác:

Tương tác dược lực học:

Thuốc chống đông đường uống:

Ở những bệnh nhân ổn định với trị liệu warfarin mạn tính, việc dùng liều etoricoxib 120 mg mỗi ngày làm tăng khoảng 13% tỉ số chuẩn hóa quốc tế (International Normalized Ratio- INR) về thời gian prothrombin. Do đó, những bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông đường uống cần theo dõi chặt chẽ giá trị INR khi bắt đầu sử dụng etoricoxib hoặc thay đổi liều etoricoxib, đặc biệt là trong vài ngày đầu tiên.

Thuốc lợi tiểu, ức chế men chuyển và ức chế thụ thể angiotensin II:

Nhóm thuốc NSAID có thể làm giảm hiệu quả của thuốc lợi tiểu và các thuốc điều trị tăng huyết áp khác. Bệnh nhân suy giảm chức năng thận (như bệnh nhân mất thể tích dịch tuần hoàn hoặc bệnh nhân cao tuổi bị suy giảm chức năng thận), sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển hay ức chế thụ thể angiotensin II với thuốc ức chế COX sẽ tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận cấp tính và tác dụng phụ này thường hồi phục. Do đó, phối hợp các thuốc này cần phải thận trọng, đặc biệt là người già. Bệnh nhân cần uống đủ nước và đánh giá cẩn thận chức năng thận sau liều đầu tiên của phác đồ phối hợp và định kỳ đánh giá lại.

Acid acetylsalicylic:

Báo cáo cho thấy người khỏe mạnh dùng etoricoxib liều 120mg không ảnh hưởng đến hoạt tính ức chế kết tập tiểu cầu của acid acetylsalicylic (liều 81mg hàng ngày). Etoricoxib có thể được sử dụng đồng thời với acid acetylsalicylic để phòng ngừa biến cố tim mạch (acid acetylsalicylic liều thấp).

Tuy nhiên, khi dùng đồng thời acid acetylsalicylic liều thấp với etoricoxib có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa hoặc các biến chứng khác so với việc dùng etoricoxib đơn trị liệu. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời etoricoxib với acid acetylsalicylic liều cao hơn liều dự phòng biến cố tim mạch hoặc các thuốc NSAID khác.

Cyclosporin and tacrolimus:

Mặc dù tương tác này chưa được nghiên cứu với etoricoxib, nhưng khi sử dụng đồng thời ciclosporin hay tacrolimus với nhóm thuốc NSAID có thể làm tăng độc tính trên thận của ciclosporin hay tacrolimus. Chức năng thận phải được theo dõi khi sử dụng đồng thời.

Tương tác dược động học:

Ảnh hưởng của etoricoxib đối với dược động học của các thuốc khác

Lithium:

Thuốc NSAID làm giảm độ thanh thải của lithium và làm tăng nồng độ lithium trong huyết tương. Cần theo dõi nồng độ lithium và hiệu chỉnh liều lithium khi sử dụng đồng thời và khi ngừng sử dụng NSAID.

Methotrexat:

Có 2 thử nghiệm nghiên cứu tác động của etoricoxib liều 60, 90 hoặc 120mg dùng ngày 1 lần trong 7 ngày ở bệnh nhân đang dùng methotrexat liều 7,5-20 mg tuần 1 lần để điều trị viêm đa khớp dạng thấp. Etoricoxib liều 60 và 90mg không ảnh hưởng đến nồng độ methotrexat trong huyết tương hoặc độ thanh thải thuốc qua thận. Trong 1 thử nghiệm, etoricoxib liều 120 mg không ảnh hưởng đến nồng độ methotrexat trong huyết tương hoặc độ thanh thải thuốc qua thận. Nhưng trong thử nghiệm còn lại, etoricoxib liều 120mg làm

tăng nồng độ methotrexat trong huyết tương lên 28% và làm giảm thanh thải methotrexat qua thận đến 13%. Vì vậy, nên giám sát khả năng gây độc liên quan đến methotrexat khi dùng đồng thời với etoricoxib.

Thuốc ngừa thai đường uống:

Etoricoxib 60 mg được sử dụng đồng thời với thuốc ngừa thai đường uống chứa 35mcg ethinyl estradiol (EE) và 0,5-1mg norethindron trong 21 ngày sẽ làm tăng $AUC_{0-24 \text{ giờ}}$ của EE lên 37%. Etoricoxib 120mg uống đồng thời hay cách khoảng 12 giờ so với thuốc ngừa thai đường uống sẽ làm tăng $AUC_{0-24 \text{ giờ}}$ của EE lên 50-60%. Phải xem xét đến sự gia tăng nồng độ thuốc EE khi sử dụng đồng thời với etoricoxib và lựa chọn thuốc ngừa thai đường uống thích hợp. Tăng nồng độ thuốc EE trong máu sẽ làm tăng tác dụng phụ của thuốc ngừa thai (như tăng biến cố huyết khối tĩnh mạch ở phụ nữ).

Liệu pháp thay thế hormon (HRT):

Sử dụng etoricoxib liều 120mg trong liệu pháp thay thế hormon bao gồm estrogen liên hợp (0,625mg PREMARINTM) trong 28 ngày, làm tăng $AUC_{0-24 \text{ giờ}}$ của estrogen không liên hợp (41%), equilin (76%) và 17-beta-estradiol (22%). Tác động của các liều etoricoxib khuyến cáo (30, 60, và 90 mg) khi dùng kéo dài chưa được nghiên cứu. Tác dụng của etoricoxib 120mg lên $AUC_{0-24 \text{ giờ}}$ của các thành phần estrogen trong PREMARIN thì nhỏ hơn phân nửa so với tác động quan sát được khi dùng PREMARIN đơn độc và khi liều thuốc tăng từ 0,625 lên 1,25mg. Vẫn chưa biết rõ ý nghĩa lâm sàng của sự gia tăng này và vẫn chưa có nghiên cứu về phác đồ phối hợp etoricoxib với PREMARINTM liều cao.

Khi chọn lựa trị liệu thay thế hormon sau mãn kinh, nên tính đến sự gia tăng nồng độ các estrogen khi dùng với etoricoxib.

Prednison/prednisolon:

Etoricoxib không ảnh hưởng đến dược động học của prednison và prednisolon.

Digoxin:

Khi sử dụng đồng thời digoxin với etoricoxib liều 120mg ngày 1 lần trong vòng 10 ngày ở những người khỏe mạnh cho thấy không có sự thay đổi $AUC_{0-24 \text{ giờ}}$ hay độ thanh thải digoxin qua thận. Theo báo cáo, nồng độ tối đa C_{max} digoxin tăng xấp xỉ 33%. Tỷ lệ tăng này không gây tác dụng nghiêm trọng trên hầu hết bệnh nhân. Tuy nhiên bệnh nhân vẫn có nguy cơ độc tính digoxin cao, vì vậy cần giám sát chặt chẽ khi sử dụng đồng thời etoricoxib với digoxin.

Ảnh hưởng của etoricoxib lên thuốc được chuyển hóa qua sulfortransferase:

Etoricoxib là chất ức chế hoạt tính sulfortransferase, đặc biệt là SULT1E1, và làm tăng nồng độ ethinyl estradiol trong huyết tương. Trong khi dữ liệu lâm sàng của sulfortransferase còn hạn chế, cần phải thật sự thận trọng khi dùng phối hợp với các thuốc được chuyển hóa qua sulfortransferase (như salbutamol đường uống, minoxidil).

Ảnh hưởng của etoricoxib lên hệ thống enzym cytochrom (CYP):

Trong nghiên cứu *in vitro*, etoricoxib không ức chế các enzym cytochrom P450 như CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 hay 3A4. Nghiên cứu trên các đối tượng khỏe mạnh, sử dụng etoricoxib 120 mg hàng ngày cũng không ảnh hưởng đến hoạt tính enzym gan CYP3A4 và được đánh giá bằng xét nghiệm hơi thở erythromycin.

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên dược động học của etoricoxib:

Con đường chuyển hóa chính của etoricoxib phụ thuộc vào enzym CYP. CYP3A4 cũng góp phần vào sự chuyển hóa của etoricoxib trong cơ thể (*in vivo*). Các nghiên cứu *in vitro* đã chỉ

ra rằng: CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 và CYP2C19 cũng xúc tác cho con đường chuyển hóa chính, nhưng vai trò định lượng của chúng chưa được nghiên cứu trong cơ thể (*in vivo*).

Ketoconazol:

Ketoconazol là chất ức chế enzym gan CYP3A4, khi sử dụng đồng thời etoricoxib và ketoconazol 400mg ngày/1 lần trong 11 ngày không có ảnh hưởng nghiêm trọng đến dược động học của liều đơn etoricoxib 60mg (làm tăng AUC khoảng 43%)

Voriconazol và miconazol:

Voriconazol và miconazol là chất ức chế CYP3A4 mạnh, khi sử dụng đồng thời với thuốc uống voriconazol và thuốc kem miconazol làm tăng nhẹ nồng độ etoricoxib, điều này được xem là không có nguy cơ nghiêm trọng trên lâm sàng.

Rifampicin:

Rifampicin là chất cảm ứng enzym gan CYP, do đó khi sử dụng đồng thời etoricoxib với rifampicin sẽ làm giảm nồng độ etoricoxib trong huyết tương khoảng 65%. Do đó không sử dụng đồng thời.

Thuốc kháng acid dạ dày:

Thuốc kháng acid dạ dày không ảnh hưởng đến dược động học của etoricoxib.

Tương kỵ:

“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 của thuốc

Các tác dụng không mong muốn sau đây được báo cáo trong những thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân bị thoái hoá khớp (OA), viêm đa khớp dạng thấp (RA) hoặc viêm cột sống dính khớp được điều trị bằng etoricoxib 30 mg, 60 mg hoặc 90 mg với liều khuyến cáo trong 12 tuần; trong nghiên cứu Medal tối đa 3,5 năm; trong các nghiên cứu đau cấp tính ngắn hạn tối đa trong 7 ngày; hoặc sau khi đưa ra thị trường (xem bảng sau):

Nguy cơ huyết khối tim mạch (xem thêm phần Cảnh báo và thận trọng)

Hệ thống cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất thường gặp*
<i>Nhiễm khuẩn và nhiễm trùng</i>	Viêm xương ổ răng	Thường gặp
	Viêm dạ dày, nhiễm khuẩn hô hấp trên, nhiễm khuẩn tiết niệu	Ít gặp
<i>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</i>	Thiếu máu (chủ yếu liên quan đến xuất huyết dạ dày), giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu	Ít gặp
<i>Rối loạn hệ miễn dịch</i>	Quá mẫn ^{†B}	Ít gặp
	Phù nề/phản ứng phản vệ bao gồm sốc phản vệ [†]	Hiếm gặp
<i>Rối loạn dinh dưỡng và</i>	Phù/tăng giữ nước	Thường gặp

<i>chuyển hóa</i>	Thèm ăn, chán ăn, tăng cân	Ít gặp
<i>Rối loạn tâm thần</i>	Lo lắng, trầm cảm, ảo giác †	Ít gặp
	Nhầm lẫn †, bồn chồn †	Hiếm gặp
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>	Chóng mặt, nhức đầu	Thường gặp
	Mất ngủ, dị cảm, lơ mơ	Ít gặp
<i>Rối loạn mắt</i>	Rối loạn tầm nhìn, viêm kết mạc	Ít gặp
<i>Rối loạn tai và tiền đình</i>	Ù tai, chóng mặt	Ít gặp
<i>Rối loạn tim mạch</i>	Đánh trống ngực, loạn nhịp †	Thường gặp
	Rung nhĩ, nhịp tim nhanh †, suy tim sung huyết, thay đổi điện tâm đồ, đau thắt ngực †, nhồi máu cơ tim §	Ít gặp
<i>Rối loạn mạch</i>	Tăng huyết áp	Thường gặp
	Đỏ người, biến cố mạch máu não §, thiếu máu thoáng qua, tăng huyết áp nghiêm trọng †, viêm mạch †	Ít gặp
<i>Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</i>	Co thắt phế quản †	Thường gặp
	Ho, khó thở, chảy máu cam	Ít gặp
<i>Rối loạn hệ tiêu hóa</i>	Đau bụng	Rất thường gặp
	Táo bón, đầy hơi, viêm dạ dày, ợ nóng / trào ngược acid, tiêu chảy, khó tiêu / khó chịu vùng thượng vị, buồn nôn, nôn, viêm thực quản, loét miệng	Thường gặp
	Đau bụng, rối loạn nhu động ruột, khô miệng, loét dạ dày tá tràng, loét dạ dày bao gồm xuất huyết tiêu hóa, hội chứng ruột kích thích, viêm tụy †	Ít gặp
<i>Rối loạn gan mật</i>	Tăng men gan AST, ALT	Thường gặp
	Viêm gan †	Hiếm gặp
	Suy giảm chức năng gan, vàng da †	Hiếm gặp
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>	Tụ máu	Thường gặp
	Sưng mắt, viêm da, ngứa, phát ban, mề đay	Ít gặp
	Hội chứng Stevens-Johnson †, hoại tử biểu bì nhiễm độc †, hồng ban nhiễm sắc cố định †	Hiếm gặp
<i>Rối loạn cơ xương khớp</i>	Vọp bẻ, co thắt cơ, đau cơ xương, cứng cơ	Ít gặp
<i>Rối loạn thận và tiết niệu</i>	Xuất hiện protein trong nước tiểu, tăng creatinin huyết thanh, suy giảm chức	Ít gặp

	năng thận ‡	
Rối loạn tổng quát	Suy nhược/mệt mỏi, già cúm	Thường gặp
	Đau ngực	Ít gặp
Điều tra	Tăng ure máu, tăng creatinin phosphokinase, tăng acid uric	Ít gặp
	Giảm natri máu	Hiếm gặp

* Danh mục tần suất: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100 - < 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000 - < 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10,000 - < 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10,000$).

‡ tác dụng không mong muốn này được xác định thông qua giám sát sau khi đưa ra thị trường. Tần suất báo cáo của nó đã được ước tính dựa trên tần số cao nhất của dữ liệu thử nghiệm lâm sàng phù hợp với chỉ định và liều dùng.

^B Quá mẫn bao gồm các thuật ngữ "dị ứng", "dị ứng thuốc", "quá mẫn thuốc", "quá mẫn", "quá mẫn không đặc hiệu", "phản ứng quá mẫn" và "dị ứng không đặc hiệu".

[§] Dựa trên các phân tích giả dược dài hạn và các thử nghiệm lâm sàng, các chất ức chế chọn lọc COX-2 liên quan đến tăng nguy cơ biến cố huyết khối động mạch nghiêm trọng, bao gồm nhồi máu cơ tim và đột quy. Sự gia tăng rủi ro cho biến cố này không vượt quá 1% mỗi năm dựa trên dữ liệu hiện có (không phổ biến).

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng sau đây đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng NSAID và không thể loại trừ được đối với etoricoxib: độc tính trên thận bao gồm viêm thận kẽ và hội chứng thận hư.

11. Quá liều và cách xử trí

Chưa ghi nhận dấu hiệu quá liều khi sử dụng etoricoxib đến liều 500mg và liều lặp lại 150mg/ngày trong 21 ngày. Đã có những báo cáo về sử dụng quá liều etoricoxib cấp tính, nhưng không có báo cáo về tác dụng không mong muốn xảy ra ở phần lớn các trường hợp quá liều. Các tác dụng không mong muốn phổ biến nhất được ghi nhận đều phù hợp với đặc tính an toàn của etoricoxib (như các tác dụng trên đường tiêu hóa, các biến cố trên tim mạch).

Trong trường hợp quá liều, ưu tiên điều trị triệu chứng, như có biện pháp loại bỏ thuốc ra khỏi đường tiêu hóa, theo dõi trên lâm sàng, và điều trị hỗ trợ nếu cần

Không thể loại bỏ etoricoxib bằng thẩm phân máu, vẫn chưa biết rõ có thể dùng thẩm phân phúc mạc để loại bỏ etoricoxib hay không.

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc chống viêm và chống thấp khớp, không steroid, coxib

Mã ATC: M01 AH05

Cơ chế hoạt động:

Etoricoxib dùng đường uống, ức chế chọn lọc enzym cyclo-oxygenase-2 (COX-2).

Etoricoxib ức chế COX-2 phụ thuộc liều sử dụng và không ức chế COX-1 với liều lên đến 150 mg mỗi ngày. Etoricoxib không ức chế tổng hợp prostaglandin dạ dày và không có ảnh hưởng đến chức năng tiêu cầu.

Cyclooxygenase là enzym trong quá trình prostaglandin. Hai đồng dạng, COX-1 và COX-2, đã được xác định. COX-2 đã được chứng minh là tác nhân cảm ứng gây ra quá trình viêm và

đã được khẳng định tham gia vào quá trình tổng hợp các chất trung gian gây đau, viêm, và sốt.

COX-2 cũng được xác định có liên quan đến quá trình rụng trứng, đóng ống động mạch, điều hoà chức năng thận, và chức năng hệ thần kinh trung ương (gây sốt, nhận biết đau và chức năng nhận thức). COX-2 đóng vai trò trong việc làm lành vết loét. COX-2 đã được xác định trong các mô xung quanh vết loét dạ dày ở người đàn ông nhưng cơ chế làm lành vết loét chưa được xác định.

13. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Etoricoxib dùng đường uống và được hấp thu tốt. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 100%. Sau khi uống liều 120mg một lần mỗi ngày, nồng độ đỉnh trong huyết tương ở trạng thái ổn định (C_{max} trung bình = 3,6mg/ml) đạt được sau 1 giờ (T_{max}). AUC_{0-24} giờ khoảng 37,8mg x giờ/ml. Dược động học của etoricoxib đạt tuyến tính trong liều khuyến cáo sử dụng.

Khi dùng với thức ăn (nhiều chất béo) không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu của etoricoxib sau khi uống liều 120mg. Tốc độ hấp thu bị ảnh hưởng, làm giảm 36% C_{max} và tăng T_{max} lên 2 giờ. Những dữ liệu này không được xem có ý nghĩa trên lâm sàng. Trong các nghiên cứu lâm sàng được báo cáo, etoricoxib được dùng mà không cần sử dụng chung với thức ăn.

Phân bố:

Etoricoxib gắn kết với protein huyết tương 92% trong khoảng nồng độ 0,05-5mg/ml. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định (V_{dss}) khoảng 120L.

Etoricoxib qua được nhau thai ở chuột và thỏ, và hàng rào máu-não ở chuột.

Chuyển hóa:

Etoricoxib được chuyển hóa qua nước tiểu < 1% liều dùng. Chất chuyển hóa chính là dẫn xuất 6'-hydroxymethyl được xúc tác bởi hệ enzym cytochrom (CYP).

Trên *in vivo*: CYP3A4 xuất hiện và tham gia vào chuyển hóa etoricoxib

Trên *in vitro*: CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 và CYP2C19 tham gia vào quá trình chuyển hóa chính, nhưng vai trò của các enzym này trên *in vivo* chưa được nghiên cứu.

Năm chất chuyển hóa đã được xác định. Các chất chuyển hóa chính của etoricoxib là dẫn xuất acid 6'- acid carboxylic hình thành bởi quá trình oxy hóa dẫn xuất 6'-hydroxymethyl. Các chất chuyển hóa chủ yếu này biểu hiện hoặc không có hoạt tính và có thể đo lường được hoặc chỉ có hoạt tính yếu như các thuốc ức chế COX-2. Không có chất nào trong số các chất chuyển hóa ức chế COX-1.

Thải trừ:

Sau khi tiêm tĩnh mạch 1 liều đơn 25 mg etoricoxib có gắn phóng xạ cho các đối tượng khỏe mạnh, 70% hoạt chất phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và 20% trong phân, phần lớn ở dạng các chất chuyển hóa. Dưới 2% hoạt chất phóng xạ được tìm thấy ở dạng thuốc không chuyển hóa.

Phần lớn etoricoxib được thải trừ chủ yếu qua quá trình chuyển hóa, sau đó qua sự bài tiết ở thận. Nồng độ của etoricoxib ở trạng thái bền vững trong vòng 7 ngày điều trị khi dùng liều 120mg ngày 1 lần, với tỷ số tích lũy gần bằng 2, tương ứng với thời gian bán thải tích lũy khoảng 22 giờ. Theo ước tính, sự thanh thải thuốc tại huyết tương sau khi tiêm liều 25mg xấp xỉ 50mL/phút.

Đặc điểm ở nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Bệnh nhân cao tuổi:

Dược động học ở người cao tuổi (từ 65 tuổi trở lên) tương tự người trẻ.

Giới tính:

Dược động học của etoricoxib tương tự giữa nam và nữ.

Suy gan:

Bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nhẹ (*chỉ số Child-Pugh 5-6*) sử dụng liều etoricoxib 60mg một lần mỗi ngày thì AUC trung bình cao hơn khoảng 16% so với người khỏe mạnh.

Bệnh nhân rối loạn chức năng gan vừa (*chỉ số Child-Pugh 7-9*) dùng liều etoricoxib 60mg mỗi ngày có AUC trung bình tương tự với người khỏe mạnh cũng sử dụng etoricoxib 60mg mỗi ngày một lần; liều etoricoxib 30mg mỗi ngày một lần chưa được nghiên cứu trong nhóm dân số này.

Không có dữ liệu lâm sàng cho bệnh nhân rối loạn chức năng gan nặng (*chỉ số Child-Pugh ≥ 10*).

Suy thận:

Dược động học của etoricoxib 120mg liều duy nhất đối với bệnh nhân suy thận vừa đến nặng và bệnh nhân bị suy thận giai đoạn cuối cần phải thẩm tách máu không khác biệt đáng kể so với những người khỏe mạnh. Thẩm phân máu không giúp thải trừ etoricoxib hiệu quả (sự thanh thải thuốc qua thẩm phân khoảng 50mL/phút).

Bệnh nhân trẻ em:

Dược động học của etoricoxib ở bệnh nhi (< 12 tuổi) chưa được nghiên cứu.

Trong 1 nghiên cứu dược động học (N=16) tiến hành trên thanh thiếu niên (12-17 tuổi), dược động học ở thanh thiếu niên nặng 40-60kg dùng etoricoxib 60mg ngày 1 lần và ở thanh thiếu niên nặng > 60kg dùng etoricoxib 90mg ngày 1 lần đều giống như dược động học ở người lớn dùng etoricoxib 90mg ngày 1 lần. Vẫn chưa xác lập tính an toàn và hiệu quả của etoricoxib ở bệnh nhân trẻ em.

14. Quy cách đóng gói:

- **Bixocot:** Hộp 10 vỉ x 10 viên
- **Bixocot-90:** Hộp 3 vỉ x 10 viên

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

- Điều kiện bảo quản: Bảo quản dưới 30°C. Tránh ánh sáng.
- Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
- Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS.

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc

Sản xuất bởi:

XL LABORATORIES PRIVATE LIMITED

E-1223, Phase I Extn. (Ghatal), RIICO Industrial Area, Bhiwadi, Rajasthan, 301019, Ấn Độ.