

RxESTONEXIA

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén chứa:

Thành phần được chất: Etoricoxib 90 mg

Thành phần tá dược: Avicel PH101, Lactose monohydrat, PVP. K30, Natri starch glycolat, Talc, Magnesi stearat.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén hình tam giác màu trắng, hai mặt trơn.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị cho người lớn và thanh thiếu niên từ 16 tuổi trở lên:

– Giảm triệu chứng viêm xương khớp (OA), viêm khớp dạng thấp (RA), viêm cột sống dính khớp; đau và các dấu hiệu viêm liên quan đến viêm khớp do gút cấp tính.

– Điều trị ngắn hạn các cơn đau trung bình liên quan đến phẫu thuật nha khoa.

Quyết định kê đơn thuốc ức chế chọn lọc COX-2 phải dựa trên việc đánh giá toàn bộ các nguy cơ đối với từng bệnh nhân.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng: Dùng theo đường uống, có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn. Sự khởi đầu tác dụng của thuốc có thể nhanh hơn khi dùng thuốc không cùng với thức ăn, nên xem xét khi cần giảm nhanh triệu chứng.

Liều dùng: Nên dùng thuốc trong thời gian ngắn nhất có thể và với liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả.

Viêm xương khớp

Liều khuyến cáo là 30 mg hoặc 60 mg, ngày 1 lần. Trong trường hợp không tăng lợi ích điều trị, nên xem xét sự lựa chọn điều trị khác.

Viêm khớp dạng thấp

Liều khuyến cáo là 60 mg hoặc 90 mg, ngày 1 lần. Khi bệnh nhân đã ổn định lâm sàng, giảm liều xuống 60 mg, ngày 1 lần. Trong trường hợp không tăng lợi ích điều trị, nên xem xét các lựa chọn điều trị khác.

Viêm cột sống dính khớp

Liều khuyến cáo là 60 mg hoặc 90 mg, ngày 1 lần. Khi bệnh nhân đã ổn định lâm sàng, giảm liều xuống 60 mg, ngày 1 lần. Trong trường hợp không tăng lợi ích điều trị, nên xem xét sự lựa chọn điều trị khác.

Đau cấp tính

Với đau cấp tính, chỉ nên dùng etoricoxib trong giai đoạn có triệu chứng cấp tính.

Viêm khớp do gút cấp tính

Liều khuyến cáo là 120 mg, ngày 1 lần. Trong thử nghiệm lâm sàng viêm khớp gút cấp, chỉ sử dụng etoricoxib trong 8 ngày.

Đau sau phẫu thuật nha khoa

Liều khuyến cáo là 90 mg, ngày 1 lần, dùng tối đa trong 3 ngày. Một số bệnh nhân có thể cần dùng thêm thuốc giảm đau khác chung với etoricoxib trong thời gian điều trị 3 ngày.

Liều lớn hơn liều khuyến cáo cho mỗi chỉ định trên không làm tăng thêm hiệu quả của thuốc hoặc vẫn chưa được nghiên cứu. Do đó:

- Liều dùng trong thoái hóa khớp không vượt quá 60 mg/ngày.
- Liều dùng trong viêm khớp dạng thấp và viêm đốt sống dính khớp không vượt quá 90 mg/ngày.
- Liều dùng trong bệnh gút cấp tính không được vượt quá 120 mg/ngày, tối đa 8 ngày điều trị.
- Liều dùng trong đau sau phẫu thuật nha khoa không được vượt quá 90 mg/ngày, tối đa 3 ngày điều trị.

Đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi. Cũng như các thuốc khác, nên sử dụng thận trọng cho người cao tuổi.

Người suy gan

Bất kể chỉ định nào, bệnh nhân suy gan nhẹ (điểm số Child-Pugh 5 - 6), liều dùng không nên vượt quá 60 mg, ngày 1 lần. Ở bệnh nhân suy gan trung bình (điểm số Child-Pugh 7 - 9), bất kể chỉ định nào, liều dùng không nên vượt quá 30 mg, ngày 1 lần.

Kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế đặc biệt bệnh nhân suy gan trung bình, nên sử dụng thận trọng. Không có kinh nghiệm lâm sàng đối với bệnh nhân suy gan nặng (điểm số Child-Pugh ≥ 10); do đó, chống chỉ định ở những bệnh nhân này.

Người suy thận

Không cần thiết điều chỉnh liều ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≥ 30 ml/phút. Chống chỉ định sử dụng etoricoxib ở 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.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với etoricoxib hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Loét dạ dày hoạt động hoặc chảy máu tiêu hóa (GI).

Bệnh nhân sau khi dùng acid acetylsalicylic hoặc NSAID bao gồm thuốc ức chế COX-2 (cyclooxygenase-2), có kinh nghiệm bị co thắt phế quản, viêm mũi cấp, polyp mũi, phù thần kinh mạch, nổi mề đay hoặc phản ứng dị ứng.

Phụ nữ có thai và cho con bú.

Rối loạn chức năng gan nặng (albumin huyết thanh < 25 g/l hoặc điểm số Child-Pugh ≥ 10).

Độ thanh thải creatinin thận ước tính < 30 ml/phút.

Trẻ em và thanh thiếu niên dưới 16 tuổi.

Bệnh viêm ruột.

Suy tim sung huyết (NYHA II-IV).

Bệnh nhân tăng huyết áp có huyết áp tăng cao liên tục trên 140/90 mmHg và chưa được kiểm soát đầy đủ.

Bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh động mạch ngoại biên và/hoặc bệnh mạch máu não.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Ảnh hưởng đường tiêu hóa

Biến chứng đường tiêu hóa trên [thủng, loét hoặc chảy máu (PUBs)], một số dẫn đến tử vong, đã xảy ra với những bệnh nhân điều trị bằng etoricoxib.

Cần thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân có nguy cơ bị biến chứng đường tiêu hóa với NSAID; người cao tuổi, bệnh nhân sử dụng đồng thời với bất kỳ NSAID hoặc acid acetylsalicylic hoặc bệnh nhân có tiền sử bệnh đường tiêu hóa, như loét và chảy máu tiêu hóa.

Tăng nguy cơ tác dụng phụ đường tiêu hóa (loét đường tiêu hóa hoặc các biến chứng đường tiêu hóa khác) khi dùng etoricoxib cùng với acid acetylsalicylic (ngay cả với liều thấp).

Ảnh hưởng tim mạch

Các thử nghiệm lâm sàng gợi ý nhóm thuốc ức chế chọn lọc COX-2 có thể liên kết với nguy cơ biến cố huyết khối (đặc biệt là nhồi máu cơ tim và đột quỵ), liên quan đến giả dược và một số NSAID. Vì các nguy cơ tim mạch của etoricoxib có thể tăng theo liều và thời gian sử dụng, nên dùng liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể. Nên đánh giá lại theo định kỳ nhu cầu của bệnh nhân về giảm triệu chứng và đáp ứng điều trị, đặc biệt ở bệnh nhân thoái hóa khớp.

Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ rõ rệt về biến cố tim mạch (như tăng huyết áp, tăng lipid máu, đái tháo đường, hút thuốc) chỉ nên điều trị với etoricoxib sau khi xem xét cẩn thận.

Các chất ức chế chọn lọc COX-2 không thể thay thế acid acetylsalicylic trong điều trị dự phòng các bệnh huyết khối tim mạch vì thiếu tác dụng kháng tiểu cầu. Do đó, không nên ngừng các thuốc kháng tiểu cầu.

Ảnh hưởng thận

Prostaglandin thận có thể giữ vai trò bù đắp trong việc duy trì tưới máu thận. Do đó, trong các điều kiện giảm tưới máu thận, việc sử dụng etoricoxib có thể làm giảm sự hình thành prostaglandin và giảm lưu lượng máu tới thận thứ phát và như vậy làm giảm chức năng thận. Bệnh nhân có nguy cơ cao nhất gặp phản ứng này là những người đã giảm chức năng thận đáng kể từ trước, người suy tim mất bù hoặc xơ gan. Nên xem xét giám sát chức năng thận ở những bệnh nhân này.

Giữ nước, phù và tăng huyết áp

Như các thuốc khác có tác dụng ức chế sự tổng hợp prostaglandin, tình trạng giữ nước, phù và tăng huyết áp đã được ghi nhận ở vài bệnh nhân dùng etoricoxib. Tất cả các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) bao gồm etoricoxib có thể liên quan đến sự khởi phát mới hoặc tái phát suy tim sung huyết. Cần thận trọng với những bệnh nhân có tiền sử suy tim, rối loạn chức năng thất trái hoặc tăng huyết áp và những bệnh nhân bị phù từ trước vì bất kỳ lý do nào. Nếu có bằng chứng lâm sàng về tình trạng xấu đi ở những bệnh nhân này, nên tìm các liệu pháp thích hợp bao gồm ngừng sử dụng etoricoxib.

Etoricoxib có thể liên quan đến tăng huyết áp thường xuyên và nặng hơn so với một số thuốc NSAID khác và các chất ức chế chọn lọc COX-2, đặc biệt khi dùng liều cao. Do đó, nên kiểm tra tăng huyết áp trước khi điều trị và chú ý theo dõi huyết áp trong quá trình điều trị với etoricoxib. Nên theo dõi huyết áp trong vòng hai tuần sau khi bắt đầu điều trị và định kỳ sau đó. Nếu huyết áp tăng đáng kể, phải xem xét trị liệu khác thay thế.

Ảnh hưởng gan

Tăng alanin aminotransferase (ALT) và/hoặc aspartat aminotransferase (AST) (xấp xỉ ≥ 3 lần giới hạn trên của mức bình thường) đã được báo cáo ở khoảng 1% bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng dùng etoricoxib 30, 60 và 90 mg mỗi ngày kéo dài đến 1 năm.

Nên giám sát bất kỳ bệnh nhân nào có triệu chứng và/hoặc có dấu hiệu rối loạn chức năng gan, hoặc xét nghiệm chức năng gan bất thường. Nếu các dấu hiệu suy gan xảy ra, hoặc nếu thấy xét nghiệm chức năng gan bất thường kéo dài (≥ 3 lần giới hạn trên của mức bình thường), nên ngừng sử dụng etoricoxib.

Chung

Nếu trong quá trình điều trị, bất kỳ chức năng của hệ thống cơ quan nào được mô tả ở trên của bệnh nhân xấu đi, nên xem xét liệu pháp thích hợp và ngừng sử dụng etoricoxib. Cần duy trì sự giám sát y tế thích hợp khi sử dụng etoricoxib ở người cao tuổi và bệnh nhân có rối loạn chức năng thận, gan hoặc tim.

Cần thận trọng khi bắt đầu điều trị etoricoxib cho bệnh nhân bị mất nước. Khuyến khích bù nước cho bệnh nhân trước khi bắt đầu liệu pháp etoricoxib.

Phản ứng da nghiêm trọng, một số gây tử vong, bao gồm viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc, đã rất hiếm có báo cáo liên quan đến việc dùng NSAID và một số thuốc ức chế chọn lọc COX-2 trong quá trình giám sát hậu mãi. Dường như bệnh nhân có nguy cơ cao nhất gặp các phản ứng này sớm trong quá trình điều trị, phần lớn các trường hợp có phản ứng khởi phát trong tháng đầu điều trị. Phản ứng quá mẫn nặng (như sốc phản vệ và phù mạch) đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng etoricoxib. Một vài chất ức chế chọn lọc COX-2 có liên quan đến việc tăng nguy cơ phản ứng da ở bệnh nhân có tiền sử dị ứng bất kỳ thuốc dị ứng nào. Nên ngừng điều trị etoricoxib khi bắt đầu có biểu hiện phát ban da, tổn thương niêm mạc hoặc bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào khác.

Etoricoxib có thể che dấu sốt và các dấu hiệu viêm nhiễm khác.

Thận trọng khi dùng đồng thời etoricoxib với warfarin hoặc thuốc chống đông máu đường uống khác.

Không khuyến cáo sử dụng etoricoxib, cũng như bất kỳ thuốc nào có tác dụng ức chế tổng hợp cyclooxygenase/prostaglandin cho phụ nữ muốn mang thai.

Cảnh báo đối với tá dược lactose: Bệnh nhân mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, chứng thiếu hụt lactase Lapp hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

Nguy cơ huyết khối tim mạch:

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

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

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

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Thời kỳ mang thai:

Không có dữ liệu lâm sàng về sử dụng etoricoxib cho phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy có độc tính sinh sản. Chưa biết tiềm năng nguy cơ ở người mang thai. Etoricoxib, cũng như các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin khác, có thể gây ra giảm con co thắt tử cung và đóng sớm ống động mạch trong ba tháng cuối thai kỳ. Chống chỉ định etoricoxib trong thời kỳ mang thai. Nếu phụ nữ đang điều trị mà có thai, phải ngừng sử dụng etoricoxib.

Thời kỳ cho con bú:

Chưa biết etoricoxib có bài tiết vào sữa người hay không. Etoricoxib được bài tiết qua sữa của chuột. Phụ nữ sử dụng etoricoxib không được cho con bú.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Bệnh nhân có thể bị choáng, chóng mặt hay buồn ngủ khi sử dụng etoricoxib, nên tránh lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ

Tương tác

Tương tác dược lực học

Thuốc chống đông máu đường uống

Ở đối tượng ổn định với liệu pháp warfarin mạn tính, sử dụng etoricoxib 120 mg mỗi ngày có liên quan đến việc tăng khoảng 13% thời gian prothrombin Chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR). Do đó, bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu đường uống nên được theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin INR, đặc biệt trong vài ngày đầu điều trị etoricoxib hoặc thay đổi liều etoricoxib.

Thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển ACE và thuốc đối kháng angiotensin II

NSAID có thể làm giảm tác dụng của thuốc lợi tiểu và thuốc hạ huyết áp khác. Ở một số bệnh nhân giảm chức năng thận (như bệnh nhân mất nước hoặc người cao tuổi bị giảm chức năng thận) dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc đối kháng angiotensin II với thuốc ức chế cyclo-oxygenase có thể làm chức năng thận càng xấu hơn, bao gồm cả suy thận cấp, tác động này thường được phục hồi. Những tương tác này nên được xem xét ở bệnh nhân dùng etoricoxib đồng thời với thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc đối kháng angiotensin II. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng kết hợp, đặc biệt ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần được bổ sung nước đầy đủ và theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị phối hợp, và định kỳ sau đó.

Acid acetylsalicylic

Trong một nghiên cứu ở người khỏe mạnh, ở trạng thái ổn định, etoricoxib 120 mg mỗi ngày 1 lần không ảnh hưởng đến tác dụng kháng tiểu cầu của acid acetylsalicylic (81 mg mỗi ngày 1 lần). Etoricoxib có thể dùng đồng thời với acid acetylsalicylic ở liều dự phòng tim mạch (liều thấp). Tuy nhiên, dùng kết hợp etoricoxib với acid acetylsalicylic liều thấp có thể gây tăng tỷ lệ loét đường tiêu hóa hoặc các biến chứng khác so với dùng etoricoxib một mình. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời etoricoxib với acid acetylsalicylic liều cao hơn liều dự phòng tim mạch hoặc với các NSAID khác.

Mặc dù tương tác này chưa được nghiên cứu với etoricoxib, nhưng sử dụng đồng thời cyclosporin hoặc tacrolimus với bất kỳ NSAID nào cũng có thể làm tăng tác dụng gây độc thận của cyclosporin hoặc tacrolimus. Cần theo dõi chức năng thận khi dùng etoricoxib kết hợp với một trong hai thuốc này.

Tương tác dược động học

Tác dụng của etoricoxib trên dược động học của các thuốc khác.

Lithi

NSAID làm giảm bài tiết lithi qua thận và do đó làm tăng nồng độ lithi trong huyết tương. Nếu cần thiết, theo dõi chặt chẽ nồng độ lithi máu và điều chỉnh liều lithi trong khi đang kết hợp sử dụng và khi ngừng NSAID.

Methotrexat

Hai nghiên cứu điều tra tác dụng của etoricoxib liều 60, 90 hoặc 120 mg dùng ngày 1 lần trong 7 ngày ở bệnh nhân đang dùng methotrexat liều 7,5 đến 20 mg tuần 1 lần để điều trị viêm khớp dạng thấp. Etoricoxib ở liều 60 và 90 mg không ảnh hưởng đến nồng độ methotrexat trong huyết tương hoặc độ thanh thải thận. Trong một nghiên cứu, etoricoxib 120 mg không ảnh hưởng, nhưng trong một nghiên cứu khác, etoricoxib 120 mg làm tăng nồng độ methotrexat trong huyết tương đến 28% và giảm độ thanh thải thận của methotrexat 13%. Giám sát đầy đủ độc tính liên quan methotrexat được khuyến cáo khi dùng chung etoricoxib với methotrexat.

Thuốc tránh thai đường uống

Etoricoxib 60 mg dùng chung với thuốc tránh thai đường uống có chứa 35 µg ethinyl estradiol (EE) và 0,5 đến 1 mg norethindron trong 21 ngày làm tăng AUC_{0-24 giờ} của EE ở trạng thái bền vững đến 37%. Etoricoxib 120 mg dùng cùng lúc hoặc cách 12 giờ với thuốc tránh thai đường uống làm tăng AUC_{0-24 giờ} của EE ở trạng thái bền vững đến 50 - 60 %. Sự gia tăng nồng độ EE này cần được xem xét khi lựa chọn thuốc tránh thai đường uống để sử dụng với etoricoxib. Tăng tiếp xúc EE có thể làm tăng tỷ lệ các tác dụng bất lợi liên quan đến thuốc tránh thai đường uống (ví dụ nguy cơ gây biến cố huyết khối tĩnh mạch ở phụ nữ).

Liệu pháp thay thế hormon (HRT)

Sử dụng etoricoxib 120 mg với liệu pháp thay thế hormon bao gồm estrogen liên hợp (0,625 mg PREMARINTM) trong 28 ngày, làm tăng AUC_{0-24 giờ} trung bình ở trạng thái bền vững của estrone không liên hợp (41%), equilin (76%) và 17-β-estradiol (22%). Tác dụng của liều khuyến cáo dùng kéo dài etoricoxib (30, 60 và 90 mg) chưa được nghiên cứu. Tác dụng của etoricoxib 120 mg trên sự tiếp xúc (AUC_{0-24 giờ}) với các thành phần estrogen này của PREMARIN ít hơn một nửa so với khi dùng PREMARIN một mình và khi liều tăng từ 0,625 đến 1,25 mg. Ý nghĩa lâm sàng của các sự gia tăng này chưa rõ và liều cao hơn của PREMARIN kết hợp với etoricoxib chưa được nghiên cứu. Sự tăng nồng độ estrogen này nên được xem xét khi lựa chọn liệu pháp hormon sau mãn kinh để dùng với etoricoxib vì sự tăng tiếp xúc estrogen có thể làm tăng nguy cơ các tác dụng bất lợi liên quan đến HRT.

Prednison/prednisolon

Trong các nghiên cứu tương tác thuốc, etoricoxib không có tác dụng quan trọng trên lâm sàng đối với dược động học của prednison/prednisolon.

Digoxin

Dùng etoricoxib 120 mg 1 lần mỗi ngày trong 10 ngày cho người tình nguyện khỏe mạnh không làm thay đổi AUC_{0-24 giờ} huyết tương ở trạng thái bền vững hoặc thải trừ digoxin qua thận. Có sự gia tăng C_{max} của digoxin (khoảng 33%). Sự gia tăng này không quan trọng đối với hầu hết bệnh nhân. Tuy nhiên, bệnh nhân có nguy cơ cao nhiễm độc digoxin nên được theo dõi khi dùng chung etoricoxib với digoxin.

Tác dụng của etoricoxib đối với các thuốc được chuyển hóa bởi sulfotransferase

Etoricoxib là một chất ức chế hoạt động sulfotransferase ở người, đặc biệt là SULT1E1, và đã cho thấy làm tăng nồng độ huyết thanh của ethinyl estradiol. Trong khi hiểu biết về tác dụng của nhiều sulfotransferase còn hạn chế và hiệu quả lâm sàng của nhiều thuốc vẫn đang được kiểm tra, thận trọng khi dùng etoricoxib đồng thời với các thuốc được chuyển hóa chủ yếu bởi sulfotransferase ở người (ví dụ, salbutamol đường uống và minoxidil).

Tác dụng của etoricoxib đối với các thuốc được chuyển hóa bởi các isoenzym CYP

Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, etoricoxib dự kiến không ức chế cytochrom P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 hoặc 3A4. Trong một nghiên cứu trên người khỏe mạnh, sử dụng hàng ngày etoricoxib 120 mg không làm thay đổi hoạt động của CYP3A4 ở gan như đánh giá bằng kiểm tra erythromycin trong hơi thở.

Tác dụng của các thuốc khác đối với dược động học của etoricoxib

Đường chuyển hóa chính của etoricoxib phụ thuộc vào enzym CYP. Dường như CYP3A4 góp phần chuyển hóa etoricoxib *in vivo*. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 và CYP2C19 cũng có thể xúc tác cho đường chuyển hóa chính, nhưng vai trò định lượng chúng chưa được nghiên cứu *in vivo*.

Ketoconazol: Ketoconazol là chất ức chế mạnh của CYP3A4, dùng liều 400 mg 1 lần mỗi ngày trong 11 ngày ở người tình nguyện khỏe mạnh, không có bất kỳ tác dụng quan trọng trên lâm sàng với dược động học liều đơn etoricoxib 60 mg (tăng 43% AUC).

Voriconazol và Miconazol

Phối hợp etoricoxib với voriconazol uống hoặc miconazol gel uống tại chỗ, là chất ức chế CYP3A4 mạnh, gây tăng nhẹ khi tiếp xúc với etoricoxib, nhưng không được xem có ý nghĩa lâm sàng dựa trên dữ liệu đã công bố.

Rifampicin

Phối hợp etoricoxib với rifampicin, một chất gây cảm ứng mạnh của enzym CYP, làm giảm 65% nồng độ etoricoxib huyết tương. Sự tương tác này có thể dẫn đến tái phát các triệu chứng khi etoricoxib dùng chung với rifampicin. Trong khi thông tin này có thể gợi ý tăng liều, nhưng liều etoricoxib lớn hơn liều đã liệt kê cho từng chỉ định chưa được nghiên cứu trong kết hợp với rifampicin, do đó không khuyến cáo sử dụng.

Thuốc kháng acid

Thuốc kháng acid không ảnh hưởng đến dược động học của etoricoxib ở mức độ phù hợp lâm sàng.

Tương kỵ

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR)

Bảng tóm tắt các phản ứng có hại được phân nhóm theo các tần suất: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$).

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Thường gặp	Viêm xương ổ răng
	Ít gặp	Viêm dạ dày ruột, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, nhiễm khuẩn đường tiết niệu
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Ít gặp	Thiếu máu (chủ yếu liên quan đến xuất huyết tiêu hóa), giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	Ít gặp	Quá mẫn
	Hiếm gặp	Phản ứng phù mạch/phản vệ/kiểu phản vệ bao gồm sốc
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Phù/giữ nước
	Ít gặp	Tăng hoặc giảm thèm ăn, tăng cân
Rối loạn tâm thần	Ít gặp	Lo lắng, trầm cảm, suy giảm trí tuệ, ảo giác
	Hiếm gặp	Nhầm lẫn, bồn chồn
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Chóng mặt, nhức đầu
	Ít gặp	Chứng khó đọc, mất ngủ, dị cảm/giảm cảm giác, buồn ngủ
Rối loạn mắt	Ít gặp	Nhìn mờ, viêm kết mạc
Rối loạn tai và mê cung	Ít gặp	Ù tai, chóng mặt
Rối loạn tim	Thường gặp	Đánh trống ngực, rối loạn nhịp tim
	Ít gặp	Rung tâm nhĩ, nhịp tim nhanh, suy tim sung huyết, thay đổi điện tâm đồ không đặc hiệu, đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim
Rối loạn mạch	Thường gặp	Tăng huyết áp
	Ít gặp	Đỏ bừng, tai biến mạch máu não, cơn thiếu máu não thoáng qua, cơn tăng huyết áp, viêm mạch máu
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Thường gặp	Có thể phế quản
	Ít gặp	Ho, khó thở, chảy máu cam
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Đau bụng
	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
	Ít gặp	Trướng bụng, nhu động ruột thay đổi, khô miệng, loét dạ dày tá tràng, loét dạ dày bao gồm thủng và chảy máu tiêu hóa, hội chứng ruột kích thích, viêm tụy
Rối loạn gan mật	Thường gặp	Tăng ALT, AST
	Hiếm gặp	Viêm gan
	Hiếm gặp	Suy gan, vàng da
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Vết bầm máu
	Ít gặp	Phù mắt, ngứa, phát ban, ban đỏ, mề đay
	Hiếm gặp	Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, hồng ban nhiễm sắc cố định
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Ít gặp	Chuột rút/co thắt cơ bắp, đau cơ xương khớp/cứng cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	Ít gặp	Protein niệu, creatinin huyết thanh tăng, suy thận/yếu thận
Rối loạn chung	Thường gặp	Suy nhược/mệt mỏi, bệnh giống cúm
	Ít gặp	Đau ngực
Xét nghiệm	Ít gặp	Tăng nitor urê máu, tăng creatin phosphokinase, tăng kali máu, tăng acid uric
	Hiếm gặp	Giảm natri máu

QUA LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng:

Trong các nghiên cứu lâm sàng, sử dụng etoricoxib liều đơn lên đến 500 mg và đa liều lên đến 150 mg/ngày trong 21 ngày không có độc tính đáng kể. Đã có báo cáo về quá liều cấp tính với etoricoxib, mặc dù tác dụng bất lợi không được báo cáo ở phần lớn các trường hợp. Các tác dụng bất lợi phổ biến nhất đều phù hợp với độ an toàn của etoricoxib (như biến cố đường tiêu hóa, biến cố về tim).

Xử trí:

Trong trường hợp quá liều, nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ thông thường, như loại bỏ chất chưa hấp thụ ra khỏi đường tiêu hóa, theo dõi lâm sàng và điều trị hỗ trợ, nếu cần.

Etoricoxib không được loại bỏ bằng thẩm phân máu; chưa biết etoricoxib có bị loại bỏ bằng thẩm phân phúc mạc hay không.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: M01AH05

Etoricoxib đường uống là chất ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (COX-2) trong phạm vi liều lâm sàng. Các nghiên cứu dược lý lâm sàng, etoricoxib có tác dụng ức chế COX-2 phụ thuộc liều mà không ức chế COX-1 ở liều lên đến 150 mg/ngày. Etoricoxib không ức chế sự tổng hợp prostaglandin dạ dày và không có tác dụng lên chức năng tiểu cầu.

Cyclooxygenase chịu trách nhiệm tổng hợp prostaglandin. Đã xác định được hai đồng dạng là COX-1 và COX-2. COX-2 là dạng đồng phân của enzym được chứng minh là gây ra bởi các kích thích tiền viêm và được quy định chịu trách nhiệm chính tổng hợp các chất trung gian của prostanoid gây đau, viêm và sốt. COX-2 cũng liên quan đến rụng trứng, thụ thai và đóng ống động mạch, điều hòa chức năng thận và hệ thần kinh trung ương (gây sốt, nhận thức đau và khả năng nhận thức). Nó còn đóng vai trò trong chữa lành vết loét. COX-2 được xác định trong các mô quanh vết loét dạ dày ở người nhưng liên quan đến chữa lành vết loét thì chưa xác định.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Etoricoxib được hấp thu tốt qua đường uống. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 100%. Sau khi dùng liều 120 mg ngày 1 lần cho đến khi đạt trạng thái ổn định, nồng độ đỉnh trong huyết tương (trung bình nhân $C_{max} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) được quan sát khoảng 1 giờ (T_{max}) sau khi cho người lớn uống lúc bụng đói. Trung bình nhân $AUC_{0-24\text{ giờ}}$ là $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{giờ/ml}$. Dược động học của etoricoxib tuyến tính với phạm vi liều lâm sàng.

Liều dùng với thức ăn (bữa ăn nhiều chất béo) không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu của etoricoxib sau khi dùng 1 liều 120 mg. Tốc độ hấp thu bị ảnh hưởng, dẫn đến C_{max} giảm 36% và T_{max} tăng đến 2 giờ. Những dữ liệu này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng. Trong các thử nghiệm lâm sàng, etoricoxib được dùng không cùng với thức ăn.

Phân bố

Khoảng 92% etoricoxib gắn với protein trong huyết tương người khi dùng trong phạm vi nồng độ 0,05 – 5 $\mu\text{g/ml}$. Thể tích phân phối ở trạng thái ổn định (V_{dss}) khoảng 120 lít ở người.

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

Chuyển hóa

Etoricoxib được chuyển hóa rộng rãi với < 1% liều được tìm thấy trong nước tiểu ở dạng ban đầu. Con đường chuyển hóa chính tạo chất dẫn xuất 6'-hydroxymethyl được sự xúc tác bởi các enzym cytochrom P450 (CYP). CYP3A4 dường như góp phần chuyển hóa etoricoxib *in vivo*. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 và CYP2C19 cũng có thể xúc tác cho con đường chuyển hóa chính, nhưng vai trò định lượng *in vivo* chưa được nghiên cứu.

Năm chất chuyển hóa đã được xác định ở người. Chất chuyển hóa chính là chất dẫn xuất 6'-carboxylic acid của etoricoxib được hình thành từ sự oxy hóa chất dẫn xuất 6'-hydroxymethyl. Các chất chuyển hóa chính này chứng tỏ hoặc không đo được hoạt tính hoặc chỉ có hoạt tính yếu như các chất ức chế COX-2. Các chất chuyển hóa này đều không 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% chất phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và 20% trong phân, phần lớn là chất chuyển hóa. Dưới 2% được tìm thấy ở dạng thuốc không thay đổi.

Etoricoxib được thải trừ hầu hết qua quá trình chuyển hóa, sau đó bài tiết qua thận. Nồng độ của etoricoxib ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 7 ngày khi dùng liều 120 mg, ngày 1 lần, với tỷ lệ tích lũy xấp xỉ 2, tương ứng với thời gian bán thải khoảng 22 giờ. Độ thanh thải huyết tương sau liều tiêm tĩnh mạch 25 mg được ước tính khoảng 50 ml/phút.

Đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi: Dược động học ở người cao tuổi (> 65 tuổi) tương tự người trẻ tuổi.

Giới tính: Dược động học của etoricoxib tương tự nhau ở nam và nữ.

Suy gan: Bệnh nhân suy gan nhẹ (điểm số Child-Pugh 5 – 6), dùng etoricoxib liều 60 mg ngày 1 lần có AUC trung bình cao hơn khoảng 16% so với người khỏe mạnh dùng cùng chế độ liều. Bệnh nhân suy gan trung bình

(điểm số Child-Pugh 7 – 9) dùng etoricoxib liều 60 mg, 2 ngày 1 lần có AUC trung bình tương tự người khỏe mạnh dùng etoricoxib 60 mg ngày 1 lần; liều etoricoxib 30 mg ngày 1 lần chưa được nghiên cứu trong nhóm đối tượng này. Không có dữ liệu lâm sàng hoặc dược động học ở bệnh nhân suy gan nặng (điểm số Child-Pugh > 9).

Suy thận: Dược động học của etoricoxib liều đơn 120 mg ở bệnh nhân suy thận từ trung bình đến nặng và người mắc bệnh thận giai đoạn cuối đang điều trị bằng thẩm phân máu thì không khác biệt đáng kể so với người khỏe mạnh. Thẩm phân máu đóng góp không đáng kể đến sự thải trừ (độ thanh thải thẩm phân khoảng 50 ml/phút).

Trẻ em: Dược động học của etoricoxib ở trẻ em (< 12 tuổi) chưa được nghiên cứu.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI : Hộp 3 vỉ, 5 vỉ, 10 vỉ x 10 viên.

Hộp 1 lọ 100 viên.

Bảo quản : Bảo quản nơi khô mát, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng : 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng : TCCS.

Cơ sở sản xuất:

CHI NHÁNH CÔNG TY TNHH SX-TM DƯỢC PHẨM THÀNH NAM TẠI BÌNH DƯƠNG.

60 Đại lộ Độc lập, KCN Việt Nam-Singapore, Thành phố Thuận An, Tỉnh Bình Dương.

ĐT: (0274) – 3767850

Fax: (0274) – 3767852

Văn phòng: 3A Đặng Tất, P. Tân Định, Q.1, TP. HCM.

Tp. HCM, ngày 25 tháng 09 năm 2022

KT/ Giám đốc

Phó Giám đốc



Ds. NGUYỄN QUỐC CHINH

