

Flexidron® 120

(Etoricoxib 120 mg)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1- Tên thuốc: FLEXIDRON® 120

2- Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Etoricoxib 120 mg

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể 101, dicalci phosphat khan, croscarmellose natri, magnesi stearat, hypromellose 2910, polyethylen glycol 6000, titan dioxide, talc, brilliant blue, oxyd sắt vàng.

3- Dạng bào chế: Viên nén bao phim

4- Mô tả sản phẩm

Viên nén bao phim màu xanh, tròn, một mặt trơn, một mặt có khắc chữ G.

5- Chỉ định

FLEXIDRON® 120 được chỉ định ở người trưởng thành và thanh thiếu niên trên 16 tuổi:

- Làm giảm triệu chứng của viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp và viêm đốt sống dính khớp

- Giảm đau và các dấu hiệu viêm do viêm khớp thống phong cấp

- Giảm cơn đau cấp bao gồm đau bụng kinh nguyên phát

- Điều trị ngắn hạn các cơn đau vừa liên quan đến phẫu thuật răng

Quyết định kê đơn chất ức chế chọn lọc COX-2 phải dựa trên việc đánh giá toàn bộ các nguy cơ đối với từng bệnh nhân (xem "Chống chỉ định" và "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc").

6- Liều dùng và cách dùng

♦ **Liều dùng**

Vì các nguy cơ tim mạch có thể tăng theo liều dùng và thời gian dùng thuốc, do đó nên dùng thuốc trong thời gian ngắn nhất càng tốt và dùng liều hiệu quả hàng ngày thấp nhất. Nên đánh giá lại lợi ích kỹ nhu cầu về giảm triệu chứng và đáp ứng điều trị, đặc biệt ở bệnh nhân viêm xương khớp.

Viêm xương khớp

Liều khuyến cáo là 30 mg ngày 1 lần. Ở một số bệnh nhân giảm triệu chứng chưa hiệu quả, tăng liều 60 mg mỗi ngày có thể tăng hiệu quả.

Trong trường hợp hiệu quả điều trị không tăng, nên xem xét các lựa chọn điều trị khác.

Viêm khớp dạng thấp và viêm đốt sống dính khớp

Liều khuyến cáo là 60 mg ngày 1 lần. Ở một số bệnh nhân giảm triệu chứng chưa hiệu quả, tăng liều 90 mg mỗi ngày có thể tăng hiệu quả.

Một khi bệnh nhân ổn định về mặt lâm sàng, có thể giảm liều 60 mg một lần mỗi ngày. Trong trường hợp hiệu quả điều trị không tăng, nên xem xét các lựa chọn điều trị khác.

Đau cấp tính và đau bụng kinh nguyên phát

Liều khuyến cáo là 120 mg ngày 1 lần. Chỉ nên dùng etoricoxib trong giai đoạn có triệu chứng cấp tính, với thời gian điều trị tối đa là 8 ngày.

Viêm khớp thống phong cấp tính

Liều khuyến cáo là 120 mg ngày 1 lần. Trong thử nghiệm lâm sàng điều trị viêm khớp thống phong cấp, etoricoxib được dùng trong 8 ngày.

Đau sau phẫu thuật nha khoa

Liều khuyến cáo là 90 mg ngày 1 lần, tối đa 3 ngày. Ngoài etoricoxib, một số bệnh nhân có thể cần dùng thêm thuốc giảm đau trong 3 ngày điều trị.

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

- Liều dùng trong viêm xương khớp không vượt quá 60 mg mỗi ngày.

- Liều dùng trong viêm khớp dạng thấp và viêm đốt sống dính khớp không vượt quá 90 mg mỗi ngày.

- Liều dùng trong bệnh thống phong cấp không được vượt quá 120 mg ngày 1 lần, với thời gian điều trị tối đa là 8 ngày.

- Liều dùng trong đau sau phẫu thuật nha khoa không được vượt quá 90 mg mỗi ngày, với thời gian điều trị tối đa là 3 ngày.

- Liều dùng trong đau cấp tính và đau bụng kinh nguyên phát không được vượt quá 120 mg/ngày.

Các đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi. Nên thận trọng khi sử dụng ở người cao tuổi.

Suy gan

Ở 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), không nên vượt quá liều 30 mg ngày 1 lần.

Cần thận trọng khi sử dụng đặc biệt ở bệnh nhân suy gan trung bình vì kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế. Không có tài liệu lâm sàng khi dùng thuốc ở bệnh nhân suy gan nặng (điểm số Child-Pugh ≥ 10), vì vậy chống chỉ định ở những bệnh nhân này.

Suy thận

Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận với hệ số thanh thải creatinin ≥ 30 ml/phút. Chống chỉ định dùng etoricoxib ở bệnh nhân có hệ số thanh thải creatinin < 30 ml/phút.

Trẻ em

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

♦ **Cách dùng**

FLEXIDRON® 120 được dùng bằng đường uống và có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn. Khởi phát tác động nhanh hơn khi dùng thuốc lúc bụng đói. Điều này nên được cân nhắc khi cần giảm nhanh triệu chứng.

7- Chống chỉ định

Bệnh nhân tăng mẫn cảm với etoricoxib hay bất kỳ thành phần của thuốc.

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

Bệnh nhân dùng acid acetylsalicylic hoặc các NSAID bao gồm chất ức chế COX-2 (cyclooxygenase-2), có tiền sử co thắt phế quản, viêm mũi cấp tính, polyp mũi, phù nề loạn thần kinh mạch máu, mày 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 < 30 ml/phút

Trẻ em và thanh thiếu niên dưới 16 tuổi.

Bệnh viêm ruột.

Suy tim sung huyết (NYHA-IV)

Bệnh nhân cao huyết áp có huyết áp liên tục tăng cao 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 đã được xác định.

8- Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Tác dụng trên tiêu hóa

Bệnh nhân điều trị với etoricoxib đã xuất hiện các biến chứng của loét đường tiêu hóa trên (thủng, loét hoặc chảy máu), một số có thể dẫn đến tử vong.

Thận trọng khi điều trị với etoricoxib có nguy cơ phát triển biến chứng đường tiêu hóa cao nhất với NSAID; người cao tuổi, bệnh nhân dùng đồng thời với bất kỳ NSAID hoặc acid acetylsalicylic khác hoặc bệnh nhân có tiền sử bệnh đường tiêu hóa, chẳng hạn như loét và chảy máu tiêu hóa.

Tăng nguy cơ tác dụng phụ trên đường tiêu hóa (loét hoặc các biến chứng đường tiêu hóa khác) khi dùng đồng thời etoricoxib với acid acetylsalicylic (ngay cả ở liều thấp). Sự khác biệt tương đối về tính an toàn ở dạ dày - ruột giữa phác đồ dùng các chất ức chế chọn lọc COX-2 + acid acetylsalicylic so với dùng NSAIDs + acid acetylsalicylic chưa được đánh giá đầy đủ trong những thử nghiệm lâm sàng dài hạn.

Tác dụng trên tim mạch

Nguy cơ huyết khối tim mạch

Các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), không phải aspirin, dùng đường toàn thân, có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối tim mạch, bao gồm cả nhồi máu cơ tim và đột 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 FLEXIDRON® 120 ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

Chỉ nên dùng etoricoxib sau khi cân nhắc cẩn thận ở 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).

Các chất ức chế chọn lọc COX-2 không phải là chất thay thế acid acetylsalicylic trong dự phòng tim mạch vì không có tác dụng lên tiểu cầu. Vì vậy, không được ngưng các thuốc kháng tiểu cầu.

Tác dụng trên thận

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

Giữ nước, phù và tăng huyết áp

Như các thuốc khác có tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin, tình trạng giữ nước, phù và tăng huyết áp cũng được ghi nhận ở vài bệnh nhân dùng etoricoxib. Tất cả các thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) bao gồm cả etoricoxib có thể liên quan đến sự khởi phát mới

hoặc sự tái phát suy tim sung huyết (xem "Tác dụng không mong muốn"). Cần thận trọng khi sử dụng ở bệnh nhân có tiền sử suy tim, rối loạn chức năng thất trái, hoặc tăng huyết áp và bệnh nhân đã có sẵn tình trạng phù do bất kỳ nguyên nhân nào trước đó. Các thực hiện các biện pháp thích hợp bao gồm ngưng sử dụng etoricoxib nếu có bằng chứng lâm sàng về diễn tiến bệnh xấu dần ở những bệnh nhân này. Etoricoxib có thể phối hợp với tình trạng tăng huyết áp thường xuyên hơn và nặng hơn, so với vài NSAIDs và các chất ức chế chọn lọc COX-2 khác, đặc biệt khi dùng liều cao. Do đó, nên kiểm tra tăng huyết áp trước khi điều trị với etoricoxib và chú ý đặc biệt đến kiểm tra 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.

Suy gan

Khoảng 1% bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng dùng etoricoxib 30, 60, và 90 mg mỗi ngày kéo dài đến 1 năm đã tăng alanin aminotransferase (ALT) và/hoặc aspartat aminotransferase (AST) (xấp xỉ 3 lần mức tối đa bình thường). Cần theo dõi bất kỳ bệnh nhân nào có các triệu chứng và/hoặc dấu hiệu gợi ý rối loạn chức năng gan, hoặc ở người đã có xét nghiệm chức năng gan bất thường. Phải ngưng trị liệu etoricoxib nếu xuất hiện các dấu hiệu suy gan, hoặc nếu xét nghiệm chức năng gan bất thường liên tục (gấp 3 lần mức tối đa bình thường).

Tổn thất

Nếu các bệnh nhân có diễn tiến bệnh xấu dần trong lúc điều trị, phải thực hiện những biện pháp phù hợp, bao gồm ngưng trị liệu. Cần duy trì sự giám sát thích hợp về mặt y tế khi sử dụng etoricoxib ở người cao tuổi và ở những bệnh nhân bị suy thận, gan hoặc rối loạn chức năng tim. Cần thận trọng khi bắt đầu trị liệu etoricoxib ở bệnh nhân có tình trạng mất nước. Nên bù nước cho bệnh nhân trước khi bắt đầu dùng etoricoxib.

Trong giám sát hậu mồi, rất hiếm có các báo cáo về những phản ứng da nghiêm trọng, mà vài phản ứng có thể gây tử vong, bao gồm viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc xảy ra khi dùng NSAIDs và vài chất ức chế chọn lọc COX-2. Hình 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. Đã có các báo cáo những phản ứng miễn cảm nặng (như phản ứng phản vệ và phù mạch) ở bệnh nhân dùng etoricoxib. Một vài chất ức chế chọn lọc COX-2 thường phối hợp với tăng nguy cơ phản ứng da ở bệnh nhân có tiền căn dị ứng bất kỳ loại thuốc nào. 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 khác của phản ứng quá mẫn.

Etoricoxib có thể che đậy triệu chứng sốt, là dấu hiệu của bệnh nhiễm trùng.

Nên thận trọng khi dùng đồng thời etoricoxib với warfarin hoặc thuốc chống đông dạng uống.

Không khuyến cáo dùng etoricoxib với bất kỳ thuốc nào được biết là ức chế tổng hợp cyclooxygenase/prostaglandin ở phụ nữ đang có gắng thụ thai.

9- Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai: Không có dữ liệu lâm sàng trên phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính lên khả năng sinh sản. Chưa rõ nguy cơ trên người. Như các thuốc khác có tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin, etoricoxib có thể gây giảm co cơ tử cung và đóng sớm ống động mạch trong những tháng cuối của thai kỳ. Chống chỉ định etoricoxib với phụ nữ mang thai. Phải ngưng etoricoxib nếu mang thai trong quá trình điều trị.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú: Chưa rõ etoricoxib có bài tiết vào sữa người hay không. Etoricoxib được bài tiết trong sữa chuột mẹ. Không được cho con bú nếu sử dụng etoricoxib.

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

Bệnh nhân đã từng chóng mặt, buồn nôn hoặc buồn ngủ trong khi dùng etoricoxib nên tránh lái xe hay vận hành máy.

11- Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Tương tác được lực học

Thuốc chống đông dạng uống

Ở đối tượng ổn định với trị liệu warfarin ổn định, phác đồ etoricoxib 120 mg mỗi ngày thường liên kết với tăng khoảng 13% tỉ số chuẩn hóa quốc tế về thời gian prothrombin (INR). Nên theo dõi chặt chẽ các giá trị INR prothrombin, đặc biệt là trong vài ngày đầu ở bệnh nhân dùng các thuốc chống đông dạng uống hoặc thay đổi liều với etoricoxib.

Các thuốc lợi tiểu, ức chế men chuyển angiotensin (ACE) và thuốc đối kháng angiotensin II

NSAIDs có thể làm giảm hiệu lực của các thuốc lợi tiểu và các thuốc điều trị tăng huyết áp khác. Ở một số bệnh nhân giảm chức năng thận (như bệnh nhân mất tích dịch tuần hoàn hoặc bệnh nhân cao tuổi suy giảm chức năng thận) việc dùng đồng thời các thuốc ức chế ACE hoặc đối kháng angiotensin II có thể làm chức năng thận càng xấu hơn, bao gồm khả năng suy thận cấp, các tác động này thường có thể phục hồi. Nên để ý đến sự tương tác này khi dùng etoricoxib cùng lúc với các loại thuốc này. Do đó, nên cẩn thận khi phối hợp các thuốc, đặc biệt ở người cao tuổi. Bệnh nhân nên được bù nước đầy đủ và lưu ý theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời, và định kỳ sau đó.

Acetylsalicylic Acid

Trong nghiên cứu ở người khỏe mạnh, ở trạng thái bền vững, etoricoxib 120 mg ngày 1 lần không tác động lên hoạt tính kháng tiểu cầu của acid acetylsalicylic liều thấp (81 mg ngày 1 lần). Có thể dùng etoricoxib cùng lúc với acid acetylsalicylic liều thấp để dự phòng bệnh tim mạch. Tuy nhiên, dùng acetylsalicylic acid liều thấp đồng thời với etoricoxib làm tăng tỷ lệ loét đường tiêu hóa hoặc các biến chứng khác khi so với dùng etoricoxib đơn trị liệu (xem "Thận trọng và cảnh báo khi dùng thuốc").

Ciclosporin và tacrolimus

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

Tương tác được động học

Ảnh hưởng của etoricoxib lên được động học của các thuốc khác như sau:

Lithium

NSAIDs làm giảm thải trừ lithium qua thận và vì vậy làm tăng nồng độ lithium trong huyết tương. Nếu cần, theo dõi chặt chẽ nồng độ lithium trong máu và điều chỉnh liều lithium khi dùng phối hợp hoặc ngưng NSAIDs.

Methotrexat

Có 2 thử nghiệm nghiên cứu tác động của etoricoxib liều 60, 90 hoặc 120 mg 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 khớp dạng thấp. Etoricoxib liều 60 và 90 mg không ảnh hưởng đến nồng độ methotrexat trong huyết tương hoặc sự thanh thải thuốc qua thận. Trong 1 thử nghiệm, etoricoxib 120 mg không tác động đến nồng độ methotrexat trong huyết tương (danh giá qua AUC) hoặc sự thanh thải thuốc qua thận, trong thử nghiệm còn lại, etoricoxib 120 mg làm tăng nồng độ methotrexat trong huyết tương đến 28% và làm giảm thanh thải methotrexat qua thận đến 13%. Nên giám sát khả năng gây độc liên quan đến methotrexat khi dùng đồng thời etoricoxib và methotrexat.

Viên uống tránh thai

Etoricoxib 60 mg dùng cùng lúc với viên uống tránh thai chứa 35 mcg ethinyl estradiol và 0,5 -1 mg norethindrone trong 21 ngày đã làm tăng AUC 0 – 24 giờ của ethinyl estradiol ở trạng thái bền vững đến 37%, AUC 0 - 24 giờ của ethinyl estradiol ở trạng thái bền vững đã tăng đến 50 - 60% khi etoricoxib 120 mg dùng cùng lúc hoặc cách 12 giờ với loại viên uống tránh thai này. Cần tính đến sự gia tăng nồng độ ethinyl estradiol khi lựa chọn loại viên uống tránh thai dùng chung với etoricoxib. Tăng tiếp xúc lượng ethinyl estradiol có thể làm tăng tỷ lệ các tác dụng bất lợi thường liên kết với dùng các viên uống tránh thai (như các biến cố huyết khối tĩnh mạch ở phụ nữ có nguy cơ).

Trị liệu thay thế hormon

Etoricoxib 120 mg dùng cùng với trị liệu thay thế hormon chứa các estrogen liên hợp (0,625 mg PREMARIN™) trong 28 ngày, đã 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 động của các liều etoricoxib khuyến cáo (30, 60 và 90 mg) dùng kéo dài chưa được nghiên cứu. Tác động của etoricoxib 120 mg lên nồng độ (AUC 0 - 24h) các thành phần estrogen này trong PREMARIN™ thì kém hơn phần nửa so với tác động quan sát được khi dùng PREMARIN™ đơn độc và khi liều thuốc tăng từ 0,625 đến 1,25 mg. Vẫn chưa biết rõ ý nghĩa lâm sàng của các sự gia tăng này và vẫn chưa có nghiên cứu về phác đồ phối hợp PREMARIN™ liều cao hơn với etoricoxib. Nên thận trọng sự gia tăng nồng độ các estrogen khi chọn lựa trị liệu thay thế hormon sau mãn kinh để dùng với etoricoxib, vì làm tăng nồng độ estrogen có thể làm tăng nguy cơ tác dụng bất lợi khi trị liệu thay thế hormon.

Prednisone/prednisolone

Trong nghiên cứu tương tác, etoricoxib không có tác động lâm sàng quan trọng trên được động học của prednisone/prednisolone.

Digoxin

Dùng etoricoxib 120 mg lần/ngày trong 10 ngày ở người tình nguyện khỏe mạnh không làm thay đổi AUC 0 - 24 giờ 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 thường không quan trọng ở hầu hết bệnh nhân. Tuy nhiên, nên theo dõi bệnh nhân có nguy cơ độc tính cao với digoxin khi dùng đồng thời digoxin và etoricoxib.

Ảnh hưởng của etoricoxib lên các thuốc chuyển hóa bởi các enzym sulfotransferase

Etoricoxib là một chất ức chế hoạt tính sulfotransferase ở người, đặc biệt là SUL1E1, và đã được chứng minh là làm tăng nồng độ ethinyl estradiol trong huyết thanh. Mặc dù dữ liệu liên có về tác dụng của nhiều sulfotransferase còn hạn chế và tác dụng trên lâm sàng đối với nhiều loại thuốc vẫn đang được kiểm tra, tuy nhiên cần thận trọng khi dùng đồng thời etoricoxib với các thuốc khác được chuyển hóa chủ yếu bởi các sulfotransferase ở người (ví dụ: salbutamol và minoxidil uống).

Ảnh hưởng của etoricoxib đối với các thuốc chuyển hóa bởi isoenzym CYP

Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, etoricoxib không thể hiện ức chế cytochrom P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 hoặc 3A4. Trong một nghiên cứu ở các đối tượng khỏe mạnh, liều etoricoxib 120 mg hàng ngày không làm thay đổi hoạt tính CYP3A4 của gan khi được đánh giá bởi xét nghiệm hơi thở erythromycin.

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

Còn đường chuyển hóa chính của etoricoxib phụ thuộc vào enzym CYP. CYP3A4 có thể góp phần vào sự chuyển hóa của etoricoxib trong *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 của chúng chưa được nghiên cứu trong *in vivo*.

Ketoconazol

Ketoconazol, một chất ức chế CYP3A4 mạnh, liều 400 mg mỗi ngày một lần trong 11 ngày cho những người tình nguyện khỏe mạnh không có bất kỳ tác động lâm sàng quan trọng nào đối với được động học của liều đơn 60 mg etoricoxib (AUC tăng 43%).

Voriconazol và miconazol

Dùng đồng thời etoricoxib với voriconazol dạng uống hoặc gel uống miconazol tại chỗ, là các chất ức chế CYP3A4 mạnh làm tăng nhẹ nồng độ etoricoxib, nhưng không được coi là có ý nghĩa lâm sàng dựa trên dữ liệu hiện có.

Rifampicin

Dùng etoricoxib cùng lúc với rifampin, một chất gây cảm ứng mạnh enzym CYP đã làm giảm 65% nồng độ etoricoxib trong huyết tương. Tương tác này có thể dẫn đến tái phát triệu chứng khi dùng đồng thời etoricoxib với rifampicin. Mặc dù điều này có thể dễ dàng theo dõi, tuy nhiên liều etoricoxib lớn hơn so với liều dùng đã liệt kê trong từng chỉ định chưa được nghiên cứu khi dùng phối hợp với rifampicin và do đó không được khuyến cáo.

Thuốc không cần

Thuốc kháng acid không có các tác động quan trọng lên được động học lâm sàng của etoricoxib.

12- Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tóm tắt về dữ liệu an toàn

Tính an toàn của etoricoxib được đánh giá trong những thử nghiệm lâm sàng trên 9295 cá thể, bao gồm 6757 bệnh nhân bị viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp hoặc đau thắt lưng mãn tính hoặc viêm cột sống dính khớp (xấp xỉ 600 bệnh nhân bị viêm xương khớp hoặc viêm khớp dạng thấp được điều trị 1 năm hoặc lâu hơn).

Dữ liệu tác dụng bất lợi trong các nghiên cứu lâm sàng tương tự nhau ở bệnh nhân bị viêm xương khớp hoặc viêm khớp dạng thấp được điều trị với etoricoxib trong 1 năm hoặc lâu hơn.

Trong một nghiên cứu lâm sàng của viêm khớp thống phong cấp, bệnh nhân được điều trị bằng etoricoxib 120 mg mỗi ngày 1 lần trong 8 ngày. Dữ liệu tác dụng bất lợi trong nghiên cứu này nói chung là tương tự như đã báo cáo trong nghiên cứu kết hợp viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp và đau thắt lưng mãn tính.

Trong các nghiên cứu lâm sàng về đau sau phẫu thuật nha khoa cấp tính, bao gồm 614 bệnh nhân được điều trị bằng etoricoxib (90 mg hoặc 120 mg), phản ứng bất lợi trong các nghiên cứu này thường tương tự như trong báo cáo của các nghiên cứu viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp hoặc đau thắt lưng mãn tính.

Danh sách các tác dụng không mong muốn theo bảng

Các tác dụng không mong muốn sau đây được báo cáo với tỷ lệ lớn hơn so với giả được trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp, đau thắt lưng mãn tính hoặc viêm cột sống dính khớp được điều trị bằng etoricoxib 30 mg, 60 mg hoặc 90 mg đến liều khuyến cáo trong 12 tuần; trong các nghiên cứu MEDAL lên đến 3,5 năm; các nghiên cứu đau cấp tính ngắn hạn trong 7 ngày; hoặc dữ liệu thu được sau khi đưa thuốc ra thị trường (xem Bảng 1):

Bảng 1:

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất*
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Viêm phế nang	Thường gặp
	Viêm dạ dày ruột, nhiễm trùng đường hô hấp trên, nhiễm trùng đường tiết niệu	Ít gặp
Rối loạn hệ máu và bạch huyết	Thiếu máu (chủ yếu liên quan đến chảy máu đường tiêu hóa), giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu	Ít gặp
Rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn ^a	Ít gặp
	Phù mạch/phản vệ/phản ứng phản vệ bao gồm sốc ^a	Hiếm gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Phù/giữ nước	Thường gặp
	Tăng hoặc giảm cảm giác thèm ăn, tăng cân	Ít gặp
Rối loạn tâm thần	Lo âu, trầm cảm, giảm tính thần, ảo giác ^a	Ít gặp
	Lẫn lộn ^a , bồn chồn ^a	Hiếm gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Chóng mặt, đau đầu	Thường gặp
	Rối loạn vị giác, mất ngủ, dị cảm/giảm cảm giác, buồn ngủ	Ít gặp
Rối loạn mắt	Nhìn mờ, viêm kết mạc	Ít gặp
Rối loạn tai và mê đạo	Ù tai, chóng mặt	Ít gặp
Rối loạn tim	Đánh trống ngực, loạn nhịp tim ^a	Thường gặp
	Rung tâm nhĩ, nhịp tim nhanh ^a , suy tim sung huyết, thay đổi ECG không đặc hiệu, đau thắt ngực ^a , nhồi máu cơ tim ^a	Ít gặp
Rối loạn mạch	Tăng huyết áp	Thường gặp
	Đỏ bừng, tai biến mạch máu não ^a , cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, cơn tăng huyết áp kịch phát ^a , viêm mạch ^a	Ít gặp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Có thể phế quản ^a	Thường gặp
	Ho, khó thở, chảy máu cam	Ít gặp
Rối loạn tiêu hóa	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
	Chướng bụng, thay đổi nhu động ruột, khô miệng, loét dạ dày tá tràng, loét dạ dày bao gồm thủng và chảy máu đường tiêu hóa, hội chứng ruột kích thích, viêm tụy ^a	Ít gặp
Rối loạn gan mật	Tăng ALT, AST	Thường gặp
	Viêm gan ^a	Hiếm gặp
	Suy gan ^a , vàng da ^a	Hiếm gặp ^a
Rối loạn da và mô dưới da	Bầm máu	Thường gặp
	Phù mắt, ngứa, phát ban, ban đỏ ^a , nổi mề đay ^a	Ít gặp
	Hội chứng Stevens-Johnson ^a , hoại tử biểu bì nhiễm độc ^a , hồng ban nhiễm sắc tố cố định ^a	Hiếm gặp ^a
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Chuồn rút/co thắt cơ, đau/cứng cơ xương	Ít gặp
Rối loạn thận và tiết niệu	Protein niệu, tăng creatinin huyết thanh, suy thận ^a (xem "Cảnh báo và thận trọng")	Ít gặp
Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc	Suy nhược/mệt mỏi, bệnh giống như cúm	Thường gặp
	Đau ngực	Ít gặp
Các xét nghiệm	Tăng ure máu, tăng creatinin phosphokinase máu, tăng kali máu, tăng acid uric	Ít gặp
	Giảm natri máu	Hiếm gặp

*Tần suất: Tác dụng không mong muốn được xác định dựa trên tỷ lệ gặp phải trong dữ liệu thử nghiệm lâm sàng: Rất thường gặp (≥ 1/10), Thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10), Ít gặp (≥ 1/1000 đến < 1/100), Hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1000), Rất hiếm gặp (< 1/10.000).
^aPhản ứng bất lợi này được xác định qua quan sát hậu mãi. Tần suất báo cáo được ước tính dựa trên tần suất cao nhất quan sát được trên dữ liệu thử nghiệm lâm sàng kết hợp chỉ định và liều dùng khuyến cáo.
^aTần suất "Hiếm gặp" được xác định theo hướng dẫn Tóm tắt đặc tính sản phẩm (SmPC) trên cơ sở giới hạn trên ước tính của khoảng tin cậy 95% cho 0 biến cố trên số đối tượng được điều trị với etoricoxib trong phân tích dữ liệu gặp giai đoạn III với liều và chỉ định (n = 15.470).

"Tần suất "Hiếm gặp" được xác định theo hướng dẫn Tóm tắt đặc tính sản phẩm (SmPC) trên cơ sở giới hạn trên ước tính của khoảng tin cậy 95% cho 0 biến cố trên số đối tượng được điều trị với etoricoxib trong phân tích dữ liệu gộp giai đoạn III với liều và chỉ định ($n = 15.470$).

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

"Dựa trên các phân tích trong nghiên cứu lâm sàng có đối chứng hoạt chất và dùng giả dược kéo dài, các chất ức chế COX-2 chọn lọc có liên quan đến tăng nguy cơ các biến cố huyết khối động mạch nghiêm trọng, bao gồm nhồi máu cơ tim và đột quỵ. Tăng nguy cơ các biến cố như vậy không vượt quá 1% mỗi năm dựa trên dữ liệu hiện có (ít gặp).

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 đối với etoricoxib: độc tính trên thận bao gồm viêm thận kẽ và hội chứng thận hư.

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

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

13- Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng: Không có độc tính đáng kể xảy ra khi dùng etoricoxib liều đơn đến 500 mg và liều nhiều lần đến 150 mg/ngày, trong 21 ngày ở các thử nghiệm lâm sàng. Đã có những báo cáo về sử dụng quá liều etoricoxib cấp tính, nhưng không có báo cáo về tác dụng bất lợi xảy ra ở phần lớn các trường hợp quá liều. Các tác dụng bất lợi phổ biến nhất được ghi nhận đều phù hợp với đặc tính an toàn của etoricoxib (như các tác dụng trên đường tiêu hóa, trên mạch máu thận).

Xử trí: Trong trường hợp quá liều, điều hợp lý là nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ thường dùng, như loại bỏ chất chưa kịp hấp thu khỏi đường tiêu hóa, theo dõi trên lâm sàng và trị liệu nâng đỡ, 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.

14- Đặc tính dược lực học

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

Mã ATC: M01AH05

Cơ chế tác dụng

Etoricoxib là chất ức chế cyclooxygenase-2 (COX-2) mạnh, rất chọn lọc, có hoạt tính khi uống trong phạm vi liều dùng trên lâm sàng.

Trong tất cả các nghiên cứu được thực hiện, etoricoxib có tác dụng ức chế COX-2 phụ thuộc vào liều sử dụng mà không ức chế COX-1 khi dùng liều đến 150 mg mỗi ngày. Etoricoxib không ức chế tổng hợp prostaglandin ở dạ dày và không ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu.

Cyclooxygenase chịu trách nhiệm tạo ra prostaglandin. Đã xác định được 2 đồng phân, COX-1 và COX-2. COX-2 là đồng phân của enzym đã được chứng minh là được tạo ra bởi các kích thích tiền viêm và có trách nhiệm chủ yếu trong tổng hợp các chất trung gian của prostanoïd gây đau, viêm và sốt. COX-2 cũng tham gia vào quá trình rụng trứng, cấy ghép và đóng ống động mạch, điều hòa chức năng thận và chức năng hệ thần kinh trung ương (cảm ứng sốt, nhận thức đau và chức năng nhận thức). Nó cũng có thể đóng một vai trò trong chữa lành vết loét. COX-2 đã được xác định trong mô xung quanh các vết loét dạ dày ở người nhưng chưa xác định được mối liên quan của nó với việc chữa lành vết loét.

15- Đặc tính dược động học

Hấp thu

Etoricoxib được hấp thu tốt qua đường uống. Trung bình sinh khả dụng đường uống gần 100%. Sau khi dùng liều 120 mg ngày 1 lần cho đến khi đạt trạng thái bền vững, nồng độ đỉnh trong huyết tương (trung bình nhân $C_{max} = 3,6$ mcg/mL) được ghi nhận đạt được gần 1 giờ (T_{max}) sau khi đối tượng người lớn uống thuốc lúc bụng đói. Trung bình nhân AUC 0 – 24 giờ là 37,8 mcg.giờ/mL. Dược động học của etoricoxib tuyến tính với phạm vi liều dùng trên lâm sàng.

Thức ăn (bữa ăn nhiều chất béo) không ảnh hưởng lên mức độ hấp thu sau khi uống liều etoricoxib 120 mg. Tỷ lệ hấp thu bị ảnh hưởng, dẫn đến giảm C_{max} 36% và tăng T_{max} thêm 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 liên quan đến thức ăn.

Phân bố

Khoảng 92% liều etoricoxib gắn với protein trong huyết tương người khi dùng trong phạm vi nồng độ 0,05 - 5 mcg/mL. Thể tích phân phối ở trạng thái bền vững (V_{dss}) khoảng 120 lít ở người. Etoricoxib đi qua nhau thai ở chuột cống và thỏ, và đi qua hàng rào máu-não ở chuột cống.

Chuyển hóa

Etoricoxib được chuyển hóa mạnh mẽ với < 1% liều được tìm thấy trong nước tiểu ở dạng ban đầu. Con đường chuyển hóa chính để tạo dẫn xuất 6'-hydroxymethyl được thực hiện với sự xúc tác của các enzym cytochrom P450 (CYP). CYP3A4 dường như góp phần vào sự chuyển hóa của etoricoxib trong cơ thể. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 và CYP2C19 cũng có thể xúc tác cho con đường chuyển hóa chính, nhưng vai trò định lượng của chúng trong cơ thể chưa được nghiên cứu. Đã có 5 chất chuyển hóa được nhận diện ở người. Chất chuyển hóa chủ yếu là dẫn xuất 6'-carboxylic acid của etoricoxib được hình thành từ sự oxy hóa dẫn xuất 6'-hydroxymethyl. Các chất chuyển hóa chủ yếu này biểu hiện hoặc không có hoạt tính có thể đo lường được hoặc chỉ có hoạt tính yếu như các thuốc 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 gần 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 đạt được trong vòng 7 ngày điều trị khi dùng liều 120 mg 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 liều tĩnh mạch 25 mg xấp xỉ 50 mL/phút.

Những đặc tính ở bệnh nhân (các dân số đặc biệt)

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

Giới tính: Dược động học của etoricoxib ở nam và nữ đều như nhau

Suy gan:

Ở bệnh nhân suy gan nhẹ (điểm số Child-Pugh 5-6), etoricoxib liều 60 mg ngày 1 lần có AUC trung bình cao hơn gần 16% so với đối tượng 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 đã có AUC trung bình tương tự như ở đối tượng khỏe mạnh dùng etoricoxib 60 mg ngày 1 lần; liều etoricoxib 30 mg ngày 1 lần chưa được nghiên cứu trong dân số này. Không có tài liệu lâm sàng hoặc được đồng học khi dùng thuốc ở bệnh nhân suy gan nặng (điểm số Child-Pugh ≥ 10)

Suy thận:

Được đồng học của etoricoxib liều đơn 120 mg ở bệnh nhân suy thận trung bình - nặng và bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối đang điều trị bằng thẩm phân máu thì không khác biệt đáng kể so với được đồng học ở đối tượng khỏe mạnh. Thẩm phân máu không góp phần đáng kể vào việc thải trừ thuốc (sự thanh thải thuốc qua thẩm phân khoảng 50 mL/phút).

Bệnh nhân trẻ em:

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

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

16- Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

Hộp 5 vỉ x 10 viên nén bao phim.

Hộp 10 vỉ x 10 viên nén bao phim.

17- Điều kiện bảo quản: Để nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

18- Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

19- Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

20- Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:



CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM GLOMED

Địa chỉ: Số 35 Đại Lộ Tự Do, KCN Việt Nam – Singapore, phường An Phú,

thành phố Thuận An, tỉnh Bình Dương. ĐT: 0274.3768823; Fax: 0274.3769095

Chủ sở hữu GLOMED: ABBOTT INVESTMENTS LUXEMBOURG S.À.R.L