

*Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

## ORICOX 120 TABLET

*(Etoricoxib 120 mg)*

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng  
Để xa tầm tay trẻ em*



### 1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

*Thành phần hoạt chất:* Etoricoxib ..... 120 mg

*Thành phần tá dược:* Microcrystalline Cellulose (Avicel 101), Lactose monohydrate (Fine), Povidon (Povidon K 30), Crosscarmellose Sodium, Sodium Lauryl Sulphate, Colloidal Silicon Dioxid (Aerosil 200), Magnesium Stearate, Hypromellose 15 Cps (Hydroxypropyl Methylcellulose 15 Cps), Hypromellose 5 Cps (Hydroxypropyl Methylcellulose 5 Cps), Titanium Dioxide, Macrogol 6000 (Polyethylen glycol 6000), Purified Talc, Iron Oxide Yellow, Polysorbat 80 (Tween 80).

### 2. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim

*Mô tả:* Viên nén bao phim hình tròn, màu vàng, có đường kẻ ở một mặt và khắc chữ INCEPTA ở mặt còn lại. Viên không thể bẻ đôi.

### 3. CHỈ ĐỊNH

Oricox 120 Tablet được chỉ định:

- Điều trị viêm khớp Gút cấp tính (acute gouty arthritis).
- Điều trị các cơn đau cấp tính, bao gồm chứng 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 phần Cảnh báo và thận trọng).

### 4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

#### Cách dùng

Oricox 120 Tablet được dùng bằng đường uống, có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn. Nên được dùng trong thời gian ngắn nhất có thể và với liều hàng ngày thấp nhất mà có hiệu quả. Không bẻ viên khi sử dụng.

#### Liều dùng

Vì nguy cơ tim mạch của etoricoxib có thể tăng theo liều lượng và thời gian sử dụng, nên sử dụng trong thời gian ngắn nhất có thể. Nhu cầu giảm triệu chứng và đáp ứng với điều trị của bệnh nhân cần được đánh giá lại định kỳ.

*Viêm khớp thống phong cấp tính*

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

*Đau cấp tính và đau bụng kinh nguyên phát*

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

*Người cao tuổi, Giới tính, Chứng tặc*

Không cần điều chỉnh liều etoricoxib ở người cao tuổi hoặc dựa theo giới tính hoặc chứng tặc

*Suy gan*

Không có tài liệu lâm sàng hoặc dược động học khi dùng thuốc ở bệnh nhân suy gan nặng (điểm số Child-Pugh >9) (xem phần Cảnh báo và thận trọng).

*Suy thận*



Không khuyến cáo điều trị với etoricoxib ở bệnh nhân có bệnh thận tiến triển (hệ số thanh thải creatinine < 30 mL/phút). Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ hơn (hệ số thanh thải creatinine >30 mL/phút). (xem phần Cảnh báo và thận trọng).

## 5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc. Tiền sử hen suyễn, nổi mề đay hoặc các phản ứng dị ứng sau khi dùng aspirin hoặc các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) khác.
- Suy tim sung huyết (NYHA II-IV).
- Bệnh nhân tăng huyết áp có huyết áp tăng 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 đã được xác định (bao gồm bệnh nhân mới trải qua phẫu thuật ghép bắc cầu động mạch vành hoặc tạo hình mạch máu).
- Rối loạn chức năng gan nặng (albumin huyết thanh < 25 g/l hoặc điểm số Child-Pugh  $\geq$  10).
- Loét dạ dày tá tràng hoạt động hoặc chảy máu (GI) tiêu hóa.
- Độ thanh thải creatinin < 30ml/phút.
- Phụ nữ có thai và cho con bú.
- Trẻ em dưới 16 tuổi.

Không nên sử dụng thuốc như liệu pháp kết hợp với các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) khác do không có đầy đủ bằng chứng chứng minh cho lợi ích và các phản ứng phụ bất lợi có thể gặp phải.

## 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

### 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 thuốc ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

Những thử nghiệm lâm sàng gợi ý nhóm thuốc ức chế chọn lọc COX-2 có thể kèm theo tăng nguy cơ các biến cố do huyết khối (đặc biệt là nhồi máu cơ tim và đột quỵ), so với placebo và vài thuốc kháng viêm không steroid (naproxen). Vì các nguy cơ tim mạch có thể tăng theo liều dùng và thời gian dùng những chất ức chế chọn lọc COX-2, do đó nên dùng thuốc trong thời gian ngắn nhất có thể và dùng liều hiệu quả hàng ngày thấp nhất. Nên đánh giá lại định kỳ nhu cầu về giảm triệu chứng và đáp ứng điều trị của bệnh nhân.

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 aspirin trong dự phòng tim mạch vì không có tác dụng lên tiểu cầu. Do etoricoxib là thành viên trong nhóm thuốc này, không có tác dụng ức chế sự kết tụ tiểu cầu, nên không được ngưng các thuốc kháng tiểu cầu.

Nguy cơ có các tác dụng bất lợi ở dạ dày – ruột (loét dạ dày – ruột hoặc các biến chứng khác ở dạ dày – ruột) tăng thêm khi dùng etoricoxib, các chất ức chế chọn lọc COX-2 và thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) khác cùng lúc với acid acetylsalicylic (thậm chí với 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 NSAID + acid acetylsalicylic chưa được đánh giá đầy đủ trong những thử nghiệm lâm sàng dài hạn.

Không khuyến cáo dùng thuốc cho bệnh nhân bệnh thận tiến triển nặng. Kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân có hệ số thanh thải creatinin ước lượng < 30 ml/phút rất hạn chế. Nếu phải khởi đầu điều trị etoricoxib cho những bệnh nhân này, nên giám sát chức năng thận của bệnh nhân chặt chẽ.

Sử dụng NSAID kéo dài gây hoại tử nhú thận và tổn thương khác ở 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 thuốc 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. Như các thuốc khác có tác dụng ức chế sự tổng hợp prostaglandin, việc ngưng điều trị etoricoxib sẽ dẫn đến phục hồi tình trạng trước khi điều trị. Cần thận trọng khi bắt đầu trị liệu etoricoxib ở bệnh nhân có tình trạng mất nước đáng kể. Nên bù nước cho bệnh nhân trước khi bắt đầu dùng thuốc.

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. Nên tính đến khả năng giữ nước, phù hoặc tăng huyết áp này khi dùng thuốc cho bệnh nhân đã có sẵn tình trạng giữ nước, tăng huyết áp hoặc suy tim. Tất cả các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) bao gồm cả etoricoxib có thể liên quan đến sự khởi phát mới hoặc sự tái phát suy tim sung huyết. Etoricoxib có thể phối hợp với tình trạng tăng huyết áp thường xuyên hơn và nặng hơn, so với vài NSAID và các chất ức chế chọn lọc COX-2 khác, đặc biệt khi dùng liều cao. Do đó, chú ý đặc biệt đến kiểm tra huyết áp trong quá trình điều trị với etoricoxib. Nếu huyết áp tăng đáng kể, phải xem xét trị liệu khác thay thế.

Bác sĩ nên biết là từng bệnh nhân có thể phát triển loét/ các biến chứng của loét đường tiêu hóa trên, không kể việc điều trị. Mặc dù không loại trừ nguy cơ độc tính cho đường tiêu hóa khi dùng thuốc, các kết quả của chương trình MEDAL đã chứng minh ở bệnh nhân dùng etoricoxib, nguy cơ độc tính cho đường tiêu hóa khi dùng liều 60 mg hoặc 90 mg ngày 1 lần ít hơn rõ rệt so với dùng diclofenac 150 mg mỗi ngày. Trong nghiên cứu lâm sàng với ibuprofen và naproxen, nguy cơ loét đường tiêu hóa trên phát hiện qua nội soi ở bệnh nhân dùng etoricoxib 120 mg ngày 1 lần thì thấp hơn so với các bệnh nhân dùng các NSAID không chọn lọc này. Trong khi nguy cơ loét đường tiêu hóa phát hiện qua nội soi thấp ở bệnh nhân dùng etoricoxib 120mg thì nguy cơ này lại cao hơn ở bệnh nhân dùng placebo. Loét/ các biến chứng của loét đường tiêu hóa trên được ghi nhận ở bệnh nhân dùng thuốc và có thể xảy ra vào bất kỳ thời điểm nào trong thời gian điều trị và không có các triệu chứng báo trước. Bệnh nhân có tiền sử thủng, loét và xuất huyết đường tiêu hóa và bệnh nhân hơn 65 tuổi đều được biết rõ có nguy cơ bị các biến cố này cao hơn, không phụ thuộc vào điều trị.

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  $\geq 3$  lần mức tối đa bình thường). Trong các nhóm chứng của những thử nghiệm lâm sàng dùng các hoạt chất khác so sánh, tỷ lệ AST và/hoặc ALT tăng cao ở bệnh nhân dùng etoricoxib 60 và 90 mg mỗi ngày và tương tự như ở nhóm bệnh nhân dùng naproxen 1000 mg mỗi ngày, nhưng thấp hơn rõ rệt so với nhóm dùng diclofenac 1500 mg mỗi ngày. Sự gia tăng các men này đã khởi hẳn ở bệnh nhân dùng trị liệu etoricoxib với khoảng ½ bệnh nhân hết tăng men gan trong khi vẫn dùng thuốc. Trong những thử nghiệm lâm sàng có đối chứng dùng etoricoxib 30 mg mỗi ngày với ibuprofen 2400 mg mỗi ngày hoặc celecoxib 200 mg mỗi ngày, tỷ lệ tăng ALT hoặc AST đều giống nhau ở các nhóm.

Nên xét nghiệm đánh giá chức năng gan bất thường ở những bệnh nhân 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 điều trị nếu xét nghiệm chức năng gan bất thường liên tục (gấp 3 lần mức tối đa bình thường).

Nên sử dụng thuốc cẩn thận ở những bệnh nhân đã từng có cơn hen cấp tính, bị mê đay, hoặc viêm mũi trước đó do cảm ứng với các thuốc nhóm salicylat hoặc các chất ức chế cyclooxygenase không chọn lọc. Vì sinh lý bệnh của những phản ứng này chưa được biết rõ, bác sĩ cần cân nhắc lợi ích tiềm năng so với các nguy cơ có thể gặp.

Khi dùng thuốc ở người cao tuổi và bệnh nhân có rối loạn chức năng thận, gan hoặc tim, cần duy trì chế độ chăm sóc y tế phù hợp. Nếu các bệnh nhân này có diễn tiến bệnh xấu đầu trong lúc điều trị, phải thực hiện những biện pháp phù hợp, bao gồm dùng điều trị.

Trong giám sát hậu mẩu, 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 Steven-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc xảy ra khi dùng NSAID và vài chất ức chế chọn lọc COX-2. Các tác dụng phụ nghiêm trọng này có thể xảy ra mà không báo trước. Hình như bệnh nhân có nguy cơ cao nhất gặp phải 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 mẫn 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.

Thuốc có thể che đậy triệu chứng sốt, là dấu hiệu của bệnh nhiễm trùng. Bác sĩ nên biết rõ vấn đề này khi dùng etoricoxib cho bệnh nhân đang điều trị bệnh nhiễm trùng.

#### Tá dược lactose

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.

#### Tá dược natri

Sản phẩm này chứa ít hơn 1 mmol natri (23mg) trên mỗi viên nén bao phim, nghĩa là về cơ bản “không chứa natri”

## **7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

### Phụ nữ có thai

Như các thuốc khác có tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin, nên tránh dùng thuốc trong những tháng cuối thai kỳ vì có thể gây đóng sớm ống động mạch.

Nghiên cứu độc tính lên khả năng sinh sản được tiến hành ở chuột cống đã chứng minh không có bằng chứng về những bất thường trong sự phát triển phôi thai khi dùng liều đến 15 mg/kg/ngày (xấp xỉ 1,5 lần liều ở người (90mg) dựa vào sự tiếp xúc toàn thân). Ở các liều xấp xỉ 2 lần liều tiếp xúc ở người trưởng thành (90mg) dựa vào sự tiếp xúc toàn thân, người ta ghi nhận có tỷ lệ thấp về dị dạng tim mạch và gia tăng hư thai sau khi cấy thụ tinh ở thỏ điều trị bằng etoricoxib. Không tìm thấy tác dụng lên sự phát triển phôi thai khi liều tiếp xúc toàn thân gần bằng hoặc kém hơn liều hàng ngày ở người (90mg). Tuy nhiên, những nghiên cứu khả năng sinh sản ở động vật không phải lúc nào cũng dự đoán được đáp ứng ở người. Không có những nghiên cứu phù hợp và đôi chứng tốt ở phụ nữ có thai. Chỉ nên dùng thuốc trong 2 quý đầu thai kỳ khi lợi ích tiềm năng hơn hẳn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

### Khả năng sinh sản

Etoricoxib, cũng như các thuốc ức chế COX-2 khác, tránh dùng cho phụ nữ đang muốn có thai.

### Phụ nữ đang cho con bú

Etoricoxib được bài tiết trong sữa chuột mẹ. Vẫn chưa biết rõ thuốc này có bài tiết vào sữa người hay không. Vì có nhiều thuốc được bài tiết trong sữa người và vì các tác dụng phụ của những thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin có thể xảy ra ở trẻ nhỏ bú mẹ, nên tùy theo tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ mà quyết định hoặc ngưng bú mẹ hoặc ngưng dùng thuốc.

## **8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Không có thông tin nào gợi ý etoricoxib tác động lên khả năng lái xe hoặc vận hành máy khi bệnh nhân đang dùng thuốc. Các bệnh nhân bị hoa mắt, chóng mặt, buồn ngủ khi dùng etoricoxib nên hạn chế lái xe và vận hành máy móc.

## 9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

### Tương tác

*Warfarin*: ở đối tượng ổn định với trị liệu warfarin mãn tính, 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 kiểm tra thường quy các giá trị INR khi bắt đầu hoặc thay đổi điều trị với etoricoxib, đặc biệt là trong vài ngày đầu khi bắt đầu điều trị bằng etoricoxib hoặc thay đổi liều etoricoxib.

*Rifampin*: dùng etoricoxib cùng lúc với rifampin, một chất gây cảm ứng mạnh sự chuyển hóa qua gan đã làm giảm 65% diện tích dưới đường cong (AUC) biểu diễn nồng độ etoricoxib trong huyết tương. Nên tính đến sự tương tác này khi dùng etoricoxib cùng lúc với rifampin.

*Methotrexat*: Hai nghiên cứu đã khảo sát tác dụng của etoricoxib 60, 90 hoặc 120 mg, dùng một lần mỗi ngày trong bảy ngày ở những bệnh nhân dùng liều methotrexate mỗi tuần một lần từ 7,5 đến 20 mg đối với bệnh 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 ở thận. Trong một nghiên cứu, etoricoxib 120 mg không có tác dụng, nhưng trong nghiên cứu khác, etoricoxib 120 mg làm tăng 28% nồng độ methotrexate trong huyết tương và giảm 13% độ thanh thải của methotrexate ở thận. Theo dõi đầy đủ độc tính liên quan đến methotrexat được khuyến cáo khi sử dụng đồng thời etoricoxib và methotrexat.

*Thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) và thuốc đối kháng Angiotensin II*: NSAID có thể làm giảm tác dụng của thuốc lợi tiểu và các thuốc hạ huyết áp khác. Nên đề ý đến sự tương tác này khi dùng cùng lúc với các loại thuốc này. Ở một số bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương (ví dụ: bệnh nhân cao tuổi hoặc bệnh nhân mất thể tích dịch tuần hoàn, bao gồm bệnh nhân dùng liệu pháp lợi tiểu), đang dùng các thuốc kháng viêm không steroid, bao gồm thuốc ức chế chọn lọc COX-2, 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. Do đó, nên cẩn thận khi phối hợp các thuốc, đặc biệt ở người cao tuổi.

*Lithi*: Các báo cáo gợi ý NSAID không chọn lọc và thuốc ức chế chọn lọc COX-2 có thể làm tăng nồng độ lithium trong huyết tương. Nên tính đến sự tương tác này khi cho bệnh nhân dùng etoricoxib cùng lúc với lithi.

*Aspirin*: có thể dùng etoricoxib cùng lúc với aspirin liều thấp để dự phòng bệnh tim mạch. Ở trạng thái bền vững, etoricoxib 120 mg ngày 1 lần không tác động lên hoạt tính kháng tiểu cầu của aspirin liều thấp (81mg ngày 1 lần). Tuy nhiên, dùng aspirin 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.

*Viên uống tránh thai*: Etoricoxib 60 mg dùng đồng thời với thuốc tránh thai chứa 35 microgam ethinyl estradiol (EE) và 0,5-1 mg norethindron trong 21 ngày làm tăng 37% AUC<sub>0-24 giờ</sub> ở trạng thái bền vững của EE. Etoricoxib 120 mg dùng đồng thời hoặc cách nhau 12 giờ, làm tăng AUC<sub>0-24 giờ</sub> ở trạng thái ổn định của EE lên 50 đến 60%. Sự gia tăng nồng độ EE này nên được xem xét khi lựa chọn một loại thuốc tránh thai để sử dụng cùng với etoricoxib. Sự gia tăng phơi nhiễm EE có thể làm tăng tỷ lệ các biến cố bất lợi liên quan đến thuốc tránh thai (ví dụ, các biến cố huyết khối tĩnh mạch ở phụ nữ có nguy cơ).

*Thuốc thay thế hormon (HRT):* Sử dụng etoricoxib 120 mg với thuốc thay thế hormon bao gồm các estrogen liên hợp (0,625 mg PREMARIN) trong 28 ngày, làm tăng AUC ở trạng thái ổn định trung bình của estrone không liên hợp (41%), equilin (76%) và 17- $\beta$ -estradiol (22%). Ảnh hưởng của các liều etoricoxib mãn tính được khuyến cáo (30, 60 và 90 mg) chưa được nghiên cứu. Ảnh hưởng của etoricoxib 120 mg đối với AUC<sub>0-24 giờ</sub> với các thành phần estrogen này của PREMARIN thấp hơn một nửa so với những ảnh hưởng được quan sát thấy khi dùng PREMARIN một mình và liều lượng được tăng từ 0,625 lên 1,25 mg. Ý nghĩa lâm sàng của những gia tăng này vẫn chưa được biết, và liều cao hơn của PREMARIN đã không được nghiên cứu kết hợp với etoricoxib. Sự gia tăng nồng độ estrogen này nên được xem xét khi lựa chọn liệu pháp hormone sau mãn kinh để sử dụng với etoricoxib vì sự gia tăng tiếp phơi nhiễm estrogen có thể làm tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ liên quan đến thuốc thay thế hormon.

*Các thuốc khác:* Trong các nghiên cứu về tương tác thuốc, etoricoxib không có các tác động quan trọng trên lâm sàng lên dược động học của prednison/prednisolon hoặc digoxin. Những thuốc kháng acid và ketoconazol (1 chất ức chế mạnh CYP3A4) không có các tác động quan trọng lên dược động học lâm sàng 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**

#### **Danh sách các phản ứng bất lợi**

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo ở tỷ lệ mắc mới lớn hơn giả dược trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân bị viêm xương khớp, viêm đa khớp dạng thấp, đau thắt lưng mãn tính hoặc viêm đốt sống dính khớp được điều trị bằng etoricoxib 30 mg, 60 mg hoặc 90 mg đến liều khuyến cáo trong tối đa 12 tuần; trong các nghiên cứu của Chương trình MEDAL trong tối đa 3 năm rưỡi; trong các nghiên cứu đau cấp tính ngắn hạn trong tối đa 7 ngày; hoặc trong kiểm soát hậu mãi.

Các tác dụng không mong muốn thể hiện trong bảng dưới đây được liệt kê theo các nhóm và tần suất như sau: rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ); thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ); ít gặp ( $\geq 1/1000$  đến  $< 1/100$ ); hiếm gặp ( $\geq 1/10000$  đến  $< 1/1000$ ); rất hiếm gặp ( $< 1/10000$ ) và không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

<b>Cơ quan hệ thống</b>	<b>Phản ứng bất lợi</b>	<b>Tần suất</b>
<b>Nhiễm trùng</b>	Viêm xương ổ răng	Thường gặp
	Viêm dạ dày ruột, nhiễm trùng đường hô hấp trên, nhiễm trùng đường tiết niệu	Ít gặp
<b>Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết</b>	Thiếu máu (chủ yếu liên quan đến xuất huyết tiêu hóa), giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu	Ít gặp
<b>Rối loạn hệ thống miễn dịch</b>	Quá mẫn	Ít gặp
	Phản ứng phù mạch/phản vệ, bao gồm sốc	Hiếm gặp
<b>Rối loạn trao đổi chất và dinh dưỡng</b>	Phù nề/tích nước	Thường gặp
	Thèm ăn tăng hoặc giảm, tăng cân	Ít gặp
<b>Rối loạn tâm thần</b>	Lo lắng, trầm cảm, trí tuệ giảm sút, ảo giác	Ít gặp
	Lú lẫn, bồn chồn	Hiếm gặp
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>	Chóng mặt, nhức đầu	Thường gặp
	Rối loạn vị giác, mất ngủ, dị cảm/mê sảng, buồn ngủ	Ít gặp
<b>Rối loạn mắt</b>	Mờ mắt, viêm kết mạc	Ít gặp

<b>Rối loạn tai và mê cung</b>	Ù tai, chóng mặt	Ít gặp
<b>Rối loạn tim</b>	Đánh trống ngực, rối loạn nhịp tim	Thường gặp
	Rung nhĩ, nhịp tim nhanh, suy tim sung huyết, thay đổi ECG không đặc hiệu, đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim	Ít gặp
<b>Rối loạn mạch máu</b>	Tăng huyết áp	Thường gặp
	Đỏ bừng, tai biến mạch máu não, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, khủng hoảng tăng huyết áp, viêm mạch	Ít gặp
<b>Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</b>	Co thắt phế quản	Thường gặp
	Ho, khó thở, chảy máu cam	Ít gặp
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>	Đau bụng	Rất thường gặp
	Táo bón, đầy hơi, viêm dạ dày, ợ nóng/trào ngược axit, tiêu chảy, khó tiêu/khó chịu vùng thượng vị, buồn nôn, nôn, viêm thực quản, loét miệng	Thường gặp
	Trướng bụng, thay đổi mô hình nhu động ruột, khô miệng, loét dạ dày tá tràng, loét dạ dày tá tràng bao gồm thủng đường tiêu hóa và chảy máu, hội chứng ruột kích thích, viêm tụy	Ít gặp
<b>Rối loạn gan mật</b>	ALT tăng, AST tăng	Thường gặp
	Viêm gan	Hiếm gặp
	Suy gan, vàng da	Hiếm gặp
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>	Bầm tím	Thường gặp
	Phù mắt, ngứa, phát ban, ban đỏ, nổi mề đay	Ít gặp
	Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, hồng ban cố định nhiễm sắc	Hiếm gặp
<b>Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết</b>	Chuột rút/co thắt cơ bắp, đau cơ xương/cứng khớp	Ít gặp
<b>Rối loạn thận và tiết niệu</b>	Protein niệu, tăng creatinin huyết thanh, suy thận	Ít gặp
<b>Rối loạn chung và tại chỗ</b>	Suy nhược/mệt mỏi, bệnh giống cúm	Thường gặp
	Đau ngực	Ít gặp
<b>Xét nghiệm</b>	Nitơ urê máu tăng, creatin phosphokinase tăng, tăng kali máu, axit uric tăng	Ít gặp
	Natri trong máu giảm	Hiếm gặp

#### Hướng dẫn xử trí ADR:

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia.

#### 11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trong các nghiên cứu lâm sàng, việc sử dụng etoricoxib liều đơn lên đến 500 mg và nhiều liều lên đến 150 mg/ngày trong 21 ngày không gây ra độc tính đáng kể. Đã có báo cáo về quá liều cấp tính với etoricoxib, mặc dù các tác dụng phụ không được báo cáo trong phần lớn các trường hợp. Các tác dụng ngoại ý thường gặp nhất phù hợp với hồ sơ an toàn của etoricoxib (ví dụ: biến cố đường tiêu hóa, biến cố tim mạch).

Trong trường hợp quá liều, nên sử dụng các biện pháp hỗ trợ thông thường, ví dụ, loại bỏ thuốc khỏi đường tiêu hóa, theo dõi lâm sàng và tiến hành liệu pháp hỗ trợ, nếu cần.

Etoricoxib không được loại bỏ bằng thẩm phân máu; Không rõ liệu etoricoxib có loại bỏ bằng thẩm phân phúc mạc hay không.

## 12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

*Nhóm dược lý:* Thuốc chống viêm và giảm đau, không steroid; coxibs.

*Mã ATC:* M01 AH05

### Cơ chế hoạt động

Etoricoxib là một chất ức chế cyclo-oxygenase-2 (COX-2) đường uống, chọn lọc trong phạm vi liều dùng trên lâm sàng.

Trong các nghiên cứu dược lý học lâm sàng, etoricoxib tạo ra sự ức chế COX-2 phụ thuộc vào liều lượng mà không ức chế COX-1 ở liều lên 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 các prostaglandin. Hai đồng dạng, COX-1 và COX-2, đã được xác định. COX-2 là dạng đồng phân của enzym đã được chứng minh là được tạo ra bởi các kích thích tiền viêm và đã được công nhận là chịu trách nhiệm chính trong việc tổng hợp các chất trung gian prostanoid gây đau, viêm và sốt. COX-2 cũng tham gia vào quá trình rụng trứng, làm tổ và đóng ống động mạch, điều hòa chức năng thận và các chức năng của hệ thần kinh trung ương (cảm ứng sốt, cảm nhận cơn đau và chức năng nhận thức). Nó cũng có thể đóng một vai trò trong việc chữa lành vết loét. COX-2 đã được xác định trong mô xung quanh vết loét dạ dày ở người nhưng sự liên quan của nó đối với việc chữa lành vết loét vẫn chưa được xác định.

## 13. 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.

Bữa ăn bình thường không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng lên mức độ hoặc tốc độ hấp thu 1 liều etoricoxib 120 mg. Tỷ lệ hấp thu bị ảnh hưởng, dẫn đến  $C_{max}$  giảm 36% và  $T_{max}$  tăng trong 2 giờ. Những dữ liệu này không được coi là có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Trong các thử nghiệm lâm sàng, etoricoxib được sử dụng mà không liên quan đến lượng 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 chừng 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 rộng rãi với <1% liều dùng được thu hồi trong nước tiểu dưới dạng không đổi. Con đường chuyển hóa chính để tạo thành dẫn xuất 6'-hydroxymethyl được xúc tác bởi các enzym CYP. CYP3A4 dường như góp phần vào sự chuyển hóa của 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 của chúng trong cơ thể vẫn chưa được nghiên cứu.

Năm chất chuyển hóa đã được xác định ở người. Chất chuyển hóa chính là dẫn xuất axit 6'-cacboxylic của etoricoxib được tạo thành bằng cách oxy hóa thêm dẫn xuất 6'-hydroxymetyl. Các chất chuyển hóa chính này hoặc không có hoạt tính đo lường được hoặc chỉ hoạt động yếu như chất ức chế COX-2. Không có chất chuyển hóa nào 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 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 xấp xỉ 50 mL/phút.

### *Đối tượng đặc biệt*

*Bệnh nhân cao tuổi:* Dược động học ở người cao tuổi (65 tuổi trở lên) tương tự như ở người trẻ.

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

*Suy gan:* Bệnh nhân rối loạn chức năng gan nhẹ (điểm Child-Pugh 5-6) dùng etoricoxib 60 mg mỗi ngày một lần có AUC trung bình cao hơn khoảng 16% so với các đối tượng khỏe mạnh. Bệnh nhân rối loạn chức năng gan vừa (điểm Child-Pugh 7-9) dùng etoricoxib 60 mg mỗi ngày một lần có AUC trung bình tương tự như các đối tượng mạnh mẽ; liều etoricoxib 30 mg mỗi ngày chưa được nghiên cứu trong dân số. Không có dữ liệu lâm sàng hoặc dược động học ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nặng (điểm Child-Pugh  $\geq 10$ ).

*Suy thận:* Dược động học của liều etoricoxib 120 mg duy nhất ở bệnh nhân suy thận từ trung bình đến nặng và bệnh nhân bị bệnh ở giai đoạn cuối khi chạy thận trọng tạo không phân biệt đáng kể với những người ở trên khỏe mạnh. The value is not a value in the type of remove (thanh lọc máu khoảng 50 mL/phút). (Xem phần 4.3 và 4.4.)

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

Trong một nghiên cứu dược học (n = 16) được thực hiện ở thanh thiếu niên (từ 12 đến 17 tuổi), dược học ở thanh thiếu niên nặng từ 40 đến 60 kg được sử dụng etoricoxib 60 mg mỗi ngày một lần và thanh thiếu niên > 60 kg được dùng etoricoxib 90 mg mỗi ngày một lần tương tự như dược động học ở người lớn dùng etoricoxib 90 mg mỗi ngày một lần. Tính an toàn và hiệu quả của etoricoxib ở bệnh nhân nhi khoa chưa được thiết lập.

## **14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 2 vỉ x 10 viên

## **15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN**

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 30°C

## **16. HẠN DÙNG**

24 tháng kể từ ngày sản xuất

## **17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG**

Tiêu chuẩn cơ sở

## **18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT**

Cơ sở sản xuất: **INCEPTA PHARMACEUTICALS LTD.**

Địa chỉ: Dewan Idris Road, Bara Rangamatia, Zirabo, Ashulia, Savar, Dhaka-1341, Bangladesh

