



LYMASO 120

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 phân tán chứa:

-Thành phần dược chất: Etoricoxib 120,00 mg.

-Thành phần tá dược: Dicalci phosphat khan, Microcrystalline cellulose M101, Polyvinyl pyrrolidon (PVP) K30, Croscarmellose sodium, Magnesium stearate, Hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) 606, Hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) 615, Talc, Titan dioxyd, Dầu thầu dầu.

2. Dạng bào chế: Viên nén bao phim: Viên nén tròn, bao phim màu trắng, hai mặt trơn, cạnh và thành viên lằn lặn.

3. Chỉ định:

LYMASO 120 được chỉ định điều trị trong các bệnh sau cho đối tượng trên 16 tuổi:

- Điều trị cấp tính và mạn tính các dấu hiệu và triệu chứng bệnh viêm xương khớp (osteoarthritis-OA) và viêm đa khớp dạng thấp (rheumatoid arthritis-RA).
- Điều trị viêm cột sống dính khớp (ankylosing spondylitis-AS).
- Điều trị viêm khớp cấp tính do gout (acute gouty arthritis).
- Giảm đau cấp tính, bao gồm đau liên quan thủ thuật nha khoa.
- Giảm đau mạn tính cơ và xương.

4. Liều lượng và cách dùng:

Vì nguy cơ tim mạch của etoricoxib có thể tăng theo liều lượng và thời gian tiếp xúc, nên sử dụng thời gian ngắn nhất có thể và liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả. Nhu cầu giảm triệu chứng và đáp ứng với điều trị của bệnh nhân nên được đánh giá lại định kỳ, đặc biệt ở những bệnh nhân bị viêm xương khớp

Viêm xương khớp: Liều 30 mg hoặc 60 mg ngày 1 lần. Trong trường hợp không tăng lợi ích điều trị, nên xem xét các lựa chọn điều trị khác.

Viêm đa khớp dạng thấp (rheumatoid arthritis-RA): Liều 30 mg hoặc 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 (ankylosing spondylitis-AS): Liều khuyến cáo là 60 mg mỗi ngày một lần. Ở một số bệnh nhân không giảm đau hiệu quả, tăng liều 90 mg mỗi ngày một lần có thể làm tăng hiệu quả. Một khi bệnh nhân đã ổn định về mặt lâm sàng, có thể giảm liều xuống 60 mg một lần mỗi ngày. Trong trường hợp không tăng lợi ích điều trị, nên xem xét các lựa chọn điều trị khác.

Tình trạng đau cấp tính:

Đối với các tình trạng đau cấp tính, chỉ nên sử dụng etoricoxib cho giai đoạn có triệu chứng cấp tính.

Viêm khớp cấp tính do gout:

Liều khuyến cáo là 120 mg mỗi ngày một lần. Trong các thử nghiệm lâm sàng đối với bệnh viêm khớp cấp tính do gout, etoricoxib được dùng trong 8 ngày.

Đau liên quan thủ thuật nha khoa:

Liều khuyến cáo là 90 mg một lần mỗi ngày, giới hạn trong tối đa 3 ngày. Một số bệnh nhân có thể yêu cầu thuốc giảm đau sau phẫu thuật khác ngoài etoricoxib trong thời gian điều trị ba ngày.

Liều lớn hơn liều khuyến cáo cho từng chỉ định hoặc không chứng minh được hiệu quả bổ sung hoặc chưa được nghiên cứu. Vì thế:

Liều cho viêm khớp không được vượt quá 60 mg mỗi ngày.

Liều cho viêm đa khớp dạng thấp và viêm cột sống dính khớp không được vượt quá 90 mg mỗi ngày.

Liều cho bệnh viêm khớp cấp tính do gout không được vượt quá 120 mg mỗi ngày, giới hạn trong tối đa 8 ngày điều trị.

Liều dùng để giảm đau sau phẫu thuật nha khoa cấp tính không được vượt quá 90 mg mỗi ngày, giới hạn trong tối đa 3 ngày.

Đối tượng bệnh nhân đặc biệt:

Bệnh nhân cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân cao tuổi. Cũng như các thuốc khác, nên thận trọng ở bệnh nhân cao tuổi

Bệnh nhân suy gan: Bất kể chỉ định là gì, ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan nhẹ (điểm Child-Pugh 5-6), không nên vượt quá liều 60 mg một lần mỗi ngày. Ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan trung bình (điểm Child-Pugh 7-9), bất kể chỉ định là gì, không nên vượt quá liều 30 mg một lần mỗi ngày.

Kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế đặc biệt ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan vừa phải và nên thận trọng. Không có kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan nặng (điểm Child-Pugh ≥ 10); do đó, việc sử dụng etoricoxib chống chỉ định ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy thận:

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân có độ thanh thải creatinine ≥ 30 ml/phút (xem phần 5.2). Chống chỉ định sử dụng viên nén Etoricoxib ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút

Trẻ em: Chống chỉ định dùng etoricoxib cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 16 tuổi.

Cách dùng: Viên nén etoricoxib được dùng bằng đường uống và có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn. Tác dụng của thuốc có thể bắt đầu nhanh hơn khi dùng etoricoxib mà không có thức ăn. Điều này nên được xem xét khi cần giảm triệu chứng nhanh chóng.

5. Chống chỉ định:

LYMASO 120 được chống chỉ định với những bệnh nhân quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Loét dạ dày tá tràng hoặc chảy máu dạ dày-ruột (GI) đang hoạt động.

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

- Mang thai và cho con bú

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

- Độ thanh thải creatinine 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 liên tục trên 140/90 mmHg và không được kiểm soát đầy đủ.

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

6. Cảnh báo và thận trọng:

Ảnh hưởng đường tiêu hóa

Các biến chứng đường tiêu hóa trên [thùng, loét hoặc chảy máu (PUB)], một số biến chứng dẫn đến tử vong, đã xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng viên nén etoricoxib.

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

Nguy cơ tác dụng phụ trên đường tiêu hóa (loét đường tiêu hóa hoặc các biến chứng đường tiêu hóa khác) tăng thêm khi dùng đồng thời etoricoxib với axit acetylsalicylic (ngay cả ở liều thấp). Sự khác biệt đáng kể về độ an toàn trên đường tiêu hóa giữa các chất ức chế COX-2 chọn lọc + axit acetylsalicylic so với NSAIDs + axit acetylsalicylic chưa được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng dài hạn.

Ảnh hưởng tim mạch

Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy nhóm thuốc ức chế COX-2 chọn lọc có thể liên quan đến nguy cơ biến cố huyết khối (đặc biệt là nhồi máu cơ tim (MI) và đột quy), so với giả dược và một số NSAID. Vì nguy cơ tim mạch của etoricoxib có thể tăng theo liều lượng và thời gian tiếp xúc, nên sử dụng thời gian ngắn nhất có thể và liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả. Nhu cầu giảm triệu chứng và đáp ứng với điều trị của bệnh nhân nên được đánh giá lại định kỳ, đặc biệt ở những bệnh nhân bị viêm xương khớp.

Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ đáng kể đối với các biến cố tim mạch (ví dụ: tăng huyết áp, tăng lipid máu, đái tháo đường, hút thuốc) chỉ nên được điều trị bằng etoricoxib sau khi đã cân nhắc cẩn thận. Các chất ức chế chọn lọc COX-2 không phải là chất thay thế cho axit acetylsalicylic để dự phòng các bệnh thuyên tắc huyết khối tim mạch vì chúng không có tác dụng kháng tiểu cầu. Do đó không nên ngừng điều trị kháng tiểu cầu.

Ảnh hưởng trên thận

Prostaglandin thận có thể đóng vai trò bù đắp trong việc duy trì tưới máu thận. Do đó, trong điều kiện tưới máu thận bị tổn thương, sử dụng etoricoxib có thể làm giảm sự hình thành prostaglandin và thứ hai là giảm lưu lượng máu đến thận, và do đó làm suy giảm chức năng thận. Bệnh nhân có nguy cơ cao nhất gặp phải phản ứng này là những người có chức năng thận bị suy giảm đáng kể từ trước, suy tim không được bù hoặc xơ gan. Theo dõi chức năng thận ở những bệnh nhân như vậy nên được xem xét.

Giữ nước, phù nề và tăng huyết áp

Cũng như các sản phẩm thuốc khác được biết là có tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin, tình trạng giữ nước, phù nề và tăng huyết áp đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng etoricoxib. Tất cả các loại thuốc chống viêm không steroid (NSAID), bao gồm cả etoricoxib, có thể liên quan đến suy tim sung huyết mới khởi phát hoặc tái phát. Để biết thông tin về phản ứng liên quan đến liều lượng đối với etoricoxib. Cần thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử suy tim, rối loạn chức năng tâm thất trái hoặc tăng huyết áp và ở những bệnh nhân bị phù từ trước do bất kỳ lý do nào khác. Nếu có bằng chứng lâm sàng về tình trạng xấu đi của những bệnh nhân này, nên thực hiện các biện pháp thích hợp bao gồm cả việc ngừng sử dụng etoricoxib.

Etoricoxib có thể gây tăng huyết áp nặng và thường xuyên hơn so với một số NSAID khác và các chất ức chế chọn lọc COX-2, đặc biệt ở liều cao. Do đó, nên kiểm soát tăng huyết áp trước khi điều trị bằng etoricoxib và cần đặc biệt chú ý theo dõi huyết áp trong khi điều trị bằng 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, nên xem xét điều trị thay thế.

Ảnh hưởng trên gan

Tăng alanine aminotransferase (ALT) và/hoặc aspartate aminotransferase (AST) (xấp xỉ ba lần trở lên so với giới hạn trên của mức bình thường) đã được báo cáo ở khoảng 1% bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng được điều trị lên đến một năm bằng liều 30, 60 và 90 mg mỗi ngày.

Cần theo dõi bất kỳ bệnh nhân nào có các triệu chứng và/hoặc dấu hiệu cho thấy rối loạn chức năng gan, hoặc có kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường. Nếu xuất hiện các dấu hiệu suy gan, hoặc nếu phát hiện các xét nghiệm chức năng gan bất thường kéo dài (gấp 3 lần giới hạn trên của mức bình thường), nên điều trị etoricoxib.

Tổng quan

Nếu trong quá trình điều trị, bệnh nhân suy giảm chức năng của bất kỳ hệ thống cơ quan nào được mô tả ở trên, nên thực hiện các biện pháp thích hợp và xem xét việc ngừng điều trị bằng etoricoxib. Nên duy trì sự giám sát phù hợp về mặt y tế khi sử dụng etoricoxib ở người cao tuổi và bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận, gan hoặc tim.

Cần thận trọng khi bắt đầu điều trị bằng viên nén etoricoxib ở những bệnh nhân bị mất nước. Nên bù nước cho bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị bằng etoricoxib.

Các 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 được báo cáo rất hiếm khi liên quan đến việc sử dụng NSAID và một số chất ức chế chọn lọc COX-2 trong quá trình giám sát sau khi đưa ra thị trường. Bệnh nhân dường như có nguy cơ cao nhất đối với những phản ứng này sớm trong quá trình điều trị với sự khởi đầu của phản ứng xảy ra trong phần lớn các trường hợp trong tháng điều trị đầu tiên. Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (như sốc phản vệ và phù mạch) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng etoricoxib. Một số chất ức chế COX-2 chọn lọc có liên quan đến việc tăng nguy cơ phản ứng da ở những bệnh nhân có

tiền sử dị ứng thuốc. Nên ngừng sử dụng viên nén etoricoxib khi xuất hiện ban đầu trên da, tổn thương niêm mạc hoặc bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào khác.

Cần thận trọng khi dùng đồng thời viên nén etoricoxib với warfarin hoặc các thuốc chống đông đường uống khác.

Việc sử dụng etoricoxib, cũng như với bất kỳ sản phẩm thuốc nào được biết là có tác dụng ức chế tổng hợp cyclooxygenase/prostaglandin, không được khuyến cáo ở những phụ nữ đang cố gắng mang thai.

7. 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 về việc mang thai bị phơi nhiễm đối với etoricoxib. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản. Khả năng gây rủi ro cho con người trong thai kỳ vẫn chưa được biết. Etoricoxib, cũng như các sản phẩm thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin khác, có thể gây trở tử cung và đóng sớm ống động mạch trong ba tháng cuối của thai kỳ. Chống chỉ định dùng viên nén etoricoxib trong thời kỳ mang thai. Nếu một phụ nữ có thai trong khi điều trị, phải ngưng sử dụng etoricoxib.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Không có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát ở phụ nữ trong thời kỳ cho con bú. Etoricoxib được bài tiết qua sữa của chuột đang cho con bú. Phụ nữ sử dụng etoricoxib không được cho con bú.

Khả năng sinh sản:

Việc sử dụng etoricoxib, cũng như với bất kỳ chất thuốc nào được biết là có tác dụng ức chế COX-2, không được khuyến cáo ở những phụ nữ đang cố gắng thụ thai.

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

Bệnh nhân bị hoa mắt, chóng mặt hoặc buồn ngủ khi điều trị etoricoxib nên hạn chế lái xe hoặc vận hành máy móc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác dược lực học

Thuốc chống đông đường uống: Ở những đối tượng đã ổn định khi điều trị bằng warfarin kéo dài, việc sử dụng viên nén etoricoxib 120 mg mỗi ngày có liên quan đến việc tăng khoảng 13% thời gian prothrombin tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR). Do đó, bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu đường uống nên được theo dõi chặt chẽ về thời gian prothrombin INR, đặc biệt là trong vài ngày đầu khi bắt đầu điều trị bằng viên nén etoricoxib hoặc khi thay đổi liều lượng của viên nén etoricoxib.

Thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển và thuốc đối kháng angiotensin II: các NSAID có thể làm giảm tác dụng của thuốc lợi tiểu và các thuốc hạ huyết áp khác. Ở một số bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương (ví dụ như bệnh nhân mất nước hoặc bệnh nhân cao tuổi có chức năng thận bị tổn thương), việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển hoặc chất đối kháng angiotensin II và các thuốc ức chế cyclooxygenase có thể dẫn đến suy giảm thêm chức năng thận, bao gồm cả tình trạng cấp tính có thể xảy ra, thường có thể đảo ngược. Những tương tác này nên được xem xét ở những bệnh nhân dùng viên nén etoricoxib đồng thời với thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc đối kháng angiotensin II. Do đó, sự kết hợp nên được thực hiện thận trọng, đặc biệt là ở người cao tuổi. Bệnh nhân nên được bù nước đầy đủ và nên cân nhắc theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời và định kỳ sau đó.

Axit acetylsalicylic: Trong một nghiên cứu ở những đối tượng khỏe mạnh, ở trạng thái ổn định, viên nén Etoricoxib 120 mg một lần mỗi ngày không ảnh hưởng đến hoạt tính chống kết tập tiểu cầu của axit acetylsalicylic (81 mg một lần mỗi ngày). Viên nén etoricoxib có thể được sử dụng đồng thời với axit acetylsalicylic ở liều dùng dự phòng tim mạch (axit acetylsalicylic liều thấp). Tuy nhiên, sử dụng đồng thời axit acetylsalicylic liều thấp với viên nén etoricoxib có thể làm tăng tỷ lệ loét đường tiêu hóa hoặc các biến chứng khác so với khi sử dụng viên nén etoricoxib. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời viên nén etoricoxib với liều axit acetylsalicylic cao hơn liều dự phòng tim mạch hoặc với các NSAID khác.

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

Tương tác dược động học

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

Lithium: NSAID làm giảm bài tiết lithium qua thận và do đó làm tăng nồng độ lithium trong huyết tương. Nếu cần, theo dõi chặt chẽ lithium trong máu và điều chỉnh liều lượng lithium trong khi dùng phối hợp và khi ngừng NSAID.

Methotrexat: Hai nghiên cứu đã điều tra tác dụng của viên nén 60, 90 hoặc 120 mg dùng một lần mỗi ngày trong bảy ngày ở những bệnh nhân dùng liều methotrexat một lần mỗi tuần từ 7,5 đến 20 mg để điều trị viêm khớp dạng thấp. Viên nén etoricoxib ở mức 60 và 90 mg không ảnh hưởng đến nồng độ methotrexat trong huyết tương hoặc độ thanh thải của thận. Trong một nghiên cứu, viên nén etoricoxib 120 mg không có tác dụng, nhưng trong nghiên cứu khác, viên nén etoricoxib 120 mg làm tăng nồng độ methotrexat trong huyết tương lên 28% và giảm độ thanh thải methotrexat ở thận xuống 13%. Nên theo dõi đầy đủ độc tính liên quan đến methotrexat khi dùng đồng thời viên nén etoricoxib và methotrexat.

Thuốc tránh thai đường uống: Dùng đồng thời viên nén etoricoxib 60 mg với thuốc tránh thai đường uống chứa 35 microgam ethinyl estradiol (EE) và 0,5 đến 1 mg norethindrone trong 21 ngày làm tăng AUC₀₋₂₄ giờ của EE ở trạng thái ổn định lên 37%. Viên nén etoricoxib 120 mg được dùng đồng thời với cùng một biện pháp tránh thai đường uống hoặc cách nhau 12 giờ, làm tăng AUC₀₋₂₄ giờ của EE ở trạng thái ổn định từ 50 đến 60%. Sự gia tăng nồng độ EE này nên được xem xét khi lựa chọn một biện pháp tránh thai đường uống để sử dụng với etoricoxib. Sự gia tăng tiếp xúc với EE có thể làm tăng tỷ lệ mắc các tác dụng phụ liên quan đến thuốc tránh thai (ví dụ: các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở phụ nữ có nguy cơ).

Liệu pháp thay thế hormone (HRT): Sử dụng viên nén etoricoxib 120 mg cùng với liệu pháp thay thế hormone bao gồm estrogen liên hợp (0,625 mg PREMARINTM) trong 28 ngày, làm tăng AUC₀₋₂₄ giờ ở trạng thái ổn định trung bình của estrone không liên hợp (41%), equilin (76%), và 17- β - estradiol (22%). Tác dụng của các liều etoricoxib viên nén dùng trong thời gian dài được khuyến nghị (30, 60 và 90 mg) chưa được nghiên cứu. Ảnh hưởng của viên nén etoricoxib 120 mg đối với mức tiếp xúc (AUC₀₋₂₄ giờ) với các thành phần estrogen này của PREMARIN thấp hơn một nửa so với tác động quan sát được khi dùng PREMARIN đơn độc và liều được tăng từ 0,625 lên 1,25 mg. Ý nghĩa lâm sàng của sự gia tăng này vẫn chưa được biết và liều PREMARIN cao hơn chưa được nghiên cứu khi kết hợp với etoricoxib.

Prednison/prednisolon: Trong các nghiên cứu về tương tác thuốc, viên nén etoricoxib không có tác dụng quan trọng về mặt lâm sàng đối với dược động học của prednison/prednisolon.

Digoxin: Viên nén etoricoxib 120 mg dùng một lần mỗi ngày trong 10 ngày cho những tình nguyện viên khỏe mạnh không làm thay đổi AUC₀₋₂₄ giờ trong huyết tương ở trạng thái ổn định hoặc sự đào thải digoxin qua thận. Có sự gia tăng digoxin C_{max} (khoảng 33%). Sự gia tăng này thường không quan trọng đối với hầu hết bệnh nhân. Tuy nhiên, những bệnh nhân có nguy cơ nhiễm độc digoxin cao nên được theo dõi khi dùng đồng thời viên nén etoricoxib và digoxin.

Ảnh hưởng của viên nén etoricoxib đối với các thuốc được chuyển hóa bởi sulfotransferase

Viên nén etoricoxib là chất ức chế hoạt động của sulfotransferase ở người, đặc biệt là SULT1E1, và đã được chứng minh là làm tăng nồng độ ethinyl estradiol trong huyết thanh. Mặc dù kiến thức về tác dụng của nhiều sulfotransferase hiện còn hạn chế và hậu quả lâm sàng đối với nhiều loại thuốc vẫn đang được kiểm tra, nên thận trọng khi sử dụng viên nén etoricoxib đồng thời với các thuốc khác được chuyển hóa chủ yếu bởi sulfotransferase ở người (ví dụ: salbutamol đường uống và minoxidil).

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

Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, viên nén etoricoxib không được cho là sẽ ức chế các cytochrom P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 hoặc 3A4. Trong một nghiên cứu trên các đối tượng khỏe mạnh, việc sử dụng viên nén etoricoxib 120 mg hàng ngày không làm thay đổi hoạt tính của CYP3A4 ở gan như được đánh giá bằng xét nghiệm hơi thở erythromycin.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến dược động học của viên nén etoricoxib

Con đường chuyển hóa chính của viên nén etoricoxib phụ thuộc vào các enzym CYP. CYP3A4 dường như góp phần vào quá trình 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 của chúng chưa được nghiên cứu *in vivo*.

Ketoconazole: Ketoconazole, một chất ức chế mạnh CYP3A4, dùng liều 400 mg một lần/ngày trong 11 ngày cho người tình nguyện khỏe mạnh, không có bất kỳ ảnh hưởng quan trọng về mặt lâm sàng nào đối với dược động học của viên nén etoricoxib 60 mg dùng một lần (tăng 43% AUC).

Voriconazol và Miconazol: Sử dụng đồng thời voriconazol dạng uống hoặc gel bôi miconazol dạng bôi, chất ức chế mạnh CYP3A4, với viên nén etoricoxib gây ra sự gia tăng nhẹ mức độ tiếp xúc với etoricoxib, nhưng không được coi là có ý nghĩa lâm sàng dựa trên dữ liệu đã công bố.

Rifampicin: Sử dụng đồng thời viên nén etoricoxib với rifampicin, một chất gây cảm ứng mạnh các enzym CYP, làm giảm 65% nồng độ trong huyết tương của viên nén etoricoxib. Tương tác này có thể dẫn đến tái phát các triệu chứng khi dùng đồng thời viên nén etoricoxib với rifampicin. Mặc dù thông tin này có thể gợi ý tăng liều, nhưng liều etoricoxib lớn hơn liều được liệt kê cho mỗi chỉ định chưa được nghiên cứu kết hợp với rifampicin và do đó không được khuyến cáo.

Thuốc kháng axit: Thuốc kháng axit không ảnh hưởng đến dược động học của viên nén etoricoxib ở mức độ phù hợp về mặt lâm sàng.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR):

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Trong các thử nghiệm lâm sàng, viên nén etoricoxib được đánh giá về độ an toàn ở 9.295 người, bao gồm 6.757 bệnh nhân bị viêm khớp, viêm khớp dạng thấp, đau thắt lưng mãn tính hoặc viêm cột sống dính khớp (khoảng 600 bệnh nhân viêm khớp hoặc viêm khớp dạng thấp được điều trị trong một năm hoặc lâu hơn).

Trong các nghiên cứu lâm sàng, hồ sơ tác dụng không mong muốn tương tự ở bệnh nhân viêm khớp hoặc viêm khớp dạng thấp được điều trị bằng viên nén etoricoxib trong một năm hoặc lâu hơn.

Trong một nghiên cứu lâm sàng về bệnh viêm khớp gút cấp tính, bệnh nhân được điều trị bằng viên nén etoricoxib 120 mg một lần mỗi ngày trong 8 ngày. Hồ sơ các trải nghiệm không mong muốn trong nghiên cứu này nhìn chung tương tự như hồ sơ được báo cáo trong các nghiên cứu kết hợp về viêm khớp, viêm khớp dạng thấp và đau thắt lưng mãn tính.

Trong một chương trình về kết quả an toàn tim mạch gồm dữ liệu tổng hợp từ ba thử nghiệm có đối chứng so sánh có hoạt tính, 17.412 bệnh nhân bị viêm khớp hoặc viêm khớp dạng thấp được điều trị bằng viên nén etoricoxib (60 mg hoặc 90 mg) trong thời gian trung bình khoảng 18 tháng. Dữ liệu an toàn và chi tiết từ chương trình này được trình bày trong phần 12 Đặc tính dược lực học.

Trong các nghiên cứu lâm sàng về đau răng cấp tính sau phẫu thuật bao gồm 614 bệnh nhân được điều trị bằng viên nén etoricoxib (90 mg hoặc 120 mg), hồ sơ tác dụng phụ trong các nghiên cứu này nhìn chung tương tự như báo cáo trong trường hợp kết hợp viêm khớp, viêm khớp dạng thấp và đau thắt lưng mãn tính.

Bảng liệt kê các phản ứng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo với tỷ lệ cao hơn so với giả dược trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân viêm khớp, viêm khớp dạng thấp, đau thắt lưng mãn tính hoặc viêm cột sống dính khớp được điều trị bằng viên nén etoricoxib 30 mg, 60 mg hoặc 90 mg với 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 về cơn đau cấp tính ngắn hạn trong tối đa 7 ngày; hoặc trong các báo cáo sau lưu hành (xem Bảng 1):

Bảng 1:

Hệ thống cơ quan	Phản ứng không mong muốn	Phân loại tần suất*
Nhiễm trùng và nhiễm độc	Viêm xương ổ răng	Thường gặp
	Viêm dạ dày ruột, nhiễm trùng đường hô hấp trên, nhiễm trùng đường tiết niệu	Không thường gặp
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	Thiếu máu (chủ yếu liên quan đến xuất huyết tiêu hóa), giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu	Không thường gặp
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Quá mẫn † ^a	Không thường gặp
	Phù mạch/phản ứng phản vệ/dạng phản vệ bao gồm cả sốc ‡	Hiếm
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Phù/giữ nước	Thường gặp
	Tăng hoặc giảm cảm giác thèm ăn, tăng cân	Không thường gặp
Rối loạn tâm thần	Lo âu, trầm cảm, suy giảm trí lực, ảo giác ‡	Không thường gặp

	Bối rối [‡] , bồn chồn [‡]	Hiếm
Rối loạn hệ thần kinh	Chóng mặt, nhức đầu	Thường gặp
	Loạn vị giác, mất ngủ, dị cảm/giảm cảm giác, buồn ngủ	Không thường gặp
Rối loạn mắt	Mờ mắt, viêm kết mạc	Không thường gặp
Rối loạn tai và mê đạo	Ủ tai, chóng mặt	Không thường gặp
Rối loạn tim	Đánh trống ngực, loạn nhịp tim [‡]	Thường 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 [§]	Không thường gặp
Rối loạn mạch máu	Tăng huyết áp	Thường gặp
	Bốc hỏa, tai biến mạch máu não [§] , cơn thiếu máu não thoáng qua, cơn tăng huyết áp [‡] , viêm mạch [‡]	Không thường gặp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Co thắt phế quản [‡]	Thường gặp
	Ho, khó thở, chảy máu cam	Không thường gặp
Rối loạn tiêu hóa	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
	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 [‡]	Không thường gặp
Rối loạn gan mật	ALT tăng, AST tăng	Thường gặp
	Viêm gan [‡]	Hiếm
	Suy gan [‡] , vàng da [‡]	Hiếm [†]
Rối loạn da và mô dưới da	Tụ máu	Thường gặp
	Phù mắt, ngứa, phát ban, ban đỏ [‡] , mày đay [‡]	Không thường gặp
	Hội chứng Stevens-Johnson [‡] , hoại tử biểu bì nhiễm độc [‡] , phát ban cố định do thuốc [‡]	Hiếm [†]
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Chuột rút/co thắt cơ, đau/cứng cơ xương	Không thường gặp
Rối loạn thận và tiết niệu	Protein niệu, tăng creatinin huyết thanh, suy thận [‡]	Không thường gặp
Các rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	Suy nhược/mệt mỏi, bệnh giống cúm	Thường gặp
Nghi vấn	Đau ngực	Không thường gặp
	Tăng nitơ urê máu, tăng creatin phosphokinase, tăng kali máu, tăng axit uric	Không thường gặp
	Natri máu giảm	Hiếm

* Loại tần suất: Được xác định cho từng thuật ngữ Phản ứng không mong muốn theo tỷ lệ mắc được báo

cáo trong cơ sở dữ liệu thử nghiệm lâm sàng: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), Không thường gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$), Hiếm ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1000$), Rất hiếm ($< 1/10.000$).

‡ Phản ứng không mong muốn này được xác định thông qua giám sát sau lưu hành. Tần suất được báo cáo đã được ước tính dựa trên tần suất cao nhất được quan sát qua dữ liệu thử nghiệm lâm sàng tổng hợp theo chỉ định và liều lượng được phê duyệt.

† Loại tần suất của "Hiếm" được xác định theo hướng dẫn Tóm tắt đặc điểm sản phẩm (SmPC) (rev.2, tháng 9 năm 2009) trên cơ sở giới hạn trên ước tính của khoảng tin cậy 95% cho 0 sự kiện với số lượng đối tượng được điều trị bằng viên nén etoricoxib trong phân tích dữ liệu Giai đoạn III tổng hợp theo liều lượng và chỉ định ($n=15.470$).

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

§ Dựa trên các phân tích về giả dược dài hạn và các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát tích cực, các chất ức chế COX-2 chọn lọc có liên quan đến việc tăng nguy cơ biến cố động mạch do huyết khối nghiêm trọng, bao gồm nhồi máu cơ tim và đột quỵ. Mức tăng rủi ro tuyệt đối đối với các sự kiện như vậy khó có thể 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 có liên quan đến việc sử dụng NSAID và không thể loại trừ đối với viên nén etoricoxib: độc tính trên thận bao gồm viêm thận kẽ và hội chứng thận hư.

11. Quá liều và cách xử trí:

Trong các nghiên cứu lâm sàng, sử dụng viên nén etoricoxib liều đơn lên đến 500 mg và đa liều lên đến 150 mg/ngày trong 21 ngày không gây độc tính đáng kể. Đã có báo cáo về quá liều cấp tính với viên nén etoricoxib, mặc dù tác dụng không mong muốn không được báo cáo trong phần lớn các trường hợp. Các phản ứng không mong muốn được quan sát thường xuyên nhất phù hợp với hồ sơ an toàn của viên nén etoricoxib (ví dụ như biến cố đường tiêu hóa, biến cố tim thận).

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

Viên nén etoricoxib không thể thẩm tách bằng thẩm tách máu; người ta không biết liệu viên nén etoricoxib có thể được thẩm tách bằng thẩm phân phúc mạc hay không.

12. Đặc tính dược lực học

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

Mã ATC: M01AH05.

Cơ chế hoạt động

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

Qua các nghiên cứu dược lý lâm sàng, etoricoxib tạo ra sự ức chế COX-2 phụ thuộc vào liều mà không ức chế COX-1 ở liều lên đến 150 mg mỗi ngày. Etoricoxib không ức chế tổng hợp prostaglandin dạ dày và không ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu.

Cyclooxygenase chịu trách nhiệm tạo ra prostaglandin. Hai dạng đồng phân, COX-1 và COX-2, đã được xác định. COX-2 là dạng đồng phân của enzyme đã được chứng minh là được gây ra bởi các kích thích tiền viêm và được cho là chịu trách nhiệm chính cho quá trình tổng hợp các chất trung gian tuyến tiền liệt 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, nhận thức 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 với việc chữa lành vết loét vẫn chưa được thiết lập.

13. Đặc tính dược động học

Hấp thụ: Etoricoxib đường uống được hấp thu tốt. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 100%. với liều dùng etoricoxib 120mg / ngày, nồng độ đỉnh trong huyết tương ($C_{max} = 3.6 \mu\text{g} / \text{ml}$) được ghi nhận trong khoảng 1 giờ (T_{max}) sau khi dùng thuốc.

Phân bố:

Xấp xỉ 92% etoricoxib gắn với protein huyết tương trong phạm vi nồng độ từ 0.05 đến 5 $\mu\text{g} / \text{ml}$. thể tích phân bố ở trạng thái ổn định (vdss) khoảng 1,2l ở người.

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

Chuyển hóa:

Etoricoxib được chuyển hóa gần như hoàn toàn với < 1% thuốc nguyên dạng được tìm thấy trong nước tiểu. Chuyển hóa chủ yếu thông qua hệ thống enzym cyp trong đó có CYP3A4 tạo ra chất dẫn xuất 6'-hydroxymethyl.

Chất chuyển hóa chính là dẫn xuất acid 6'-carboxylic của etoricoxib được hình thành từ quá trình oxy hóa của dẫn xuất 6'-hydroxymethyl những chất chuyển hóa này hoặc không có hoạt tính hoặc có hoạt tính yếu như các chất ức chế chọn lọc COX-2, các chất chuyển hóa không ức chế COX-1.

Thải trừ: Sự đào thải etoricoxib chủ yếu qua thận. nồng độ etoricoxib đạt trạng thái ổn định sau khi dùng liều 120mg trong 7 ngày, tương ứng với thời gian bán thải khoảng 22 giờ, độ thanh thải huyết tương sau khi tiêm tĩnh mạch 25 mg xấp xỉ 50 ml/ phút.

Dược động học trên đối tượng đặc biệt:

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

+ Giới tính: Dược động học tương tự giữa nam và nữ.

+ Bệnh nhân suy gan: Bệnh nhân rối loạn chức năng gan nhẹ (điểm số child-pugh 5-6) có AUC trung bình cao hơn 16% so với người khỏe mạnh cùng chế độ bệnh nhân rối loạn chức năng gan trung bình (điểm số child-pugh 7-9) có AUC tương đương người khỏe mạnh không có dữ liệu an toàn cho bệnh nhân rối loạn chức năng gan nặng (điểm số child-pugh ≥ 10).

+ Bệnh nhân suy thận: Dược động học đối với bệnh nhân suy thận trung bình đến nặng, kể cả bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối trong thăm phân máu không khác biệt đáng kể so với bệnh nhân khỏe mạnh. Thăm phân máu đóng vai trò không đáng kể trong thải trừ (lọc máu khoảng 50 ml/ phút).

+ Trẻ em: dược động học ở trẻ em (dưới 12 tuổi) chưa được nghiên cứu.

+ Thanh thiếu niên (12-17 tuổi): Dược động học của ở thanh thiếu niên 40-60 kg dùng etoricoxib 60 mg / 1 lần / ngày và thanh thiếu niên > 60 kg dùng etoricoxib 90 mg / 1 lần/ ngày, tương tự như dược động học ở người lớn dùng etoricoxib 90 mg/ 1 lần/ ngày. Tính an toàn trên bệnh nhi không được thiết lập.

14. Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

15. Điều kiện bảo quản: Bảo quản thuốc ở nơi khô, thoáng, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

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

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

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN US PHARMA USA

Lô B1-10, Đường D2, Khu công nghiệp Tây Bắc Củ Chi, ấp Bàu Tre 2, xã Tân An Hội, Huyện Củ Chi, Thành phố Hồ Chí Minh.

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



US PHARMA USA