

NN-26776 BS2 11/1/18
25/102 BS2



BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 24 / 7 / 19

HD/BP
MSD/MFG
S/LB SX/LDT

SDK/REG.: XX-XXXX-XX

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Mỗi viên nén bao phim chứa 120 mg etoricoxib.

Hộp 1 vỉ x 7 viên nén bao phim.

Chỉ định, Chống chỉ định, Cách dùng và các thông

tin khác: xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

kèm theo.

Bảo quản dưới 30°C (86°F). Bảo quản trong bao bì gốc.

Tiêu chuẩn: TCCS

DNKK:

Keep out of reach of children.

Read the package insert before use.

Each film-coated tablet contains etoricoxib 120 mg.

For Indications, Contraindications, Dosage and

Administration, and other information: see package

insert.

Store below 30°C (86°F). Store in the original

package.

Sản xuất bởi/Manufactured by:

Frost Iberica S.A.

Via Complutense 140, 28805 Alcala de Henares,

Madrid, Spain (Tây Ban Nha)

Đóng gói và xuất xưởng bởi/Packed and released by:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waardenweg 39, Haarlem 2031 BN,

The Netherlands (Hà Lan)

Exinef® 120 mg
Etoricoxib 120 mg



120 mg

Thuốc kê đơn

Exinef® 120mg
Etoricoxib 120 mg

120 mg

Box of 1 blister x 7 film-coated tablets

Exinef® 120 mg
Etoricoxib 120 mg



120 mg

Exinef® 120 mg
Etoricoxib 120 mg



120 mg

Box of 1 blister x 7 film-coated tablets





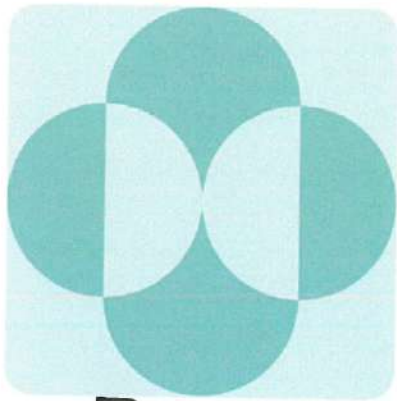
NSX/MPG: 10/2017
Số lô SX/LĐT: 10/2017

SDK/REG.: XX-XXXX-XX
Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Mỗi viên nén bao phim chứa 120 mg etoricoxib.
Hộp 2 vỉ x 7 viên nén bao phim.
Chỉ định: Chống chỉ định. Cách dùng và các thông tin khác: xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.
Bảo quản dưới 30°C (86°F). Bảo quản trong bao bì gốc.
Tiền chất: TCCS
DNKK:

Keep out of reach of children.
Read the package insert before use.
Each film-coated tablet contains etoricoxib 120 mg.
For Indications, Contraindications, Dosage and Administration, and other information: see package insert.
Store below 30°C (86°F). Store in the original package.
Sân xuất bởi/Manufactured by:
Frosst Iberica S.A.
Via Complutense 100, 28005 Alcalá de Henares,
Madrid, Spain (Tây Ban Nha)
Đóng gói và xuất xưởng bởi/Packed and released by:
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waardenweg 39, Haarlem 2031 BN,
The Netherlands (Hà Lan)

MSD
120 mg

Exinef® 120 mg
Etoricoxib 120 mg



Thuốc kê đơn
Exinef® 120 mg
Etoricoxib 120 mg
Box of 2 blisters x 7 film-coated tablets
120 mg

MSD
120 mg

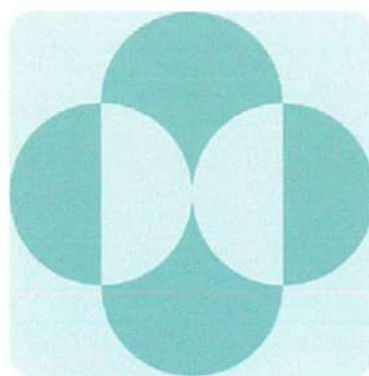
Exinef® 120 mg
Etoricoxib 120 mg

Exinef® 120 mg
Etoricoxib 120 mg
Box of 2 blisters x 7 film-coated tablets
120 mg





120 mg



Thuốc kê đơn

Exinef® 120mg

Etoricoxib 120 mg

Box of 4 blisters x 7 film-coated tablets



120 mg

Exinef® 120 mg
Lactosio 120 mg

这是美国式民主主义——
美国人的

Exinef® 120 mg
Etoricoxib 120 mg

Etoricoxib 120 mg



120 mg

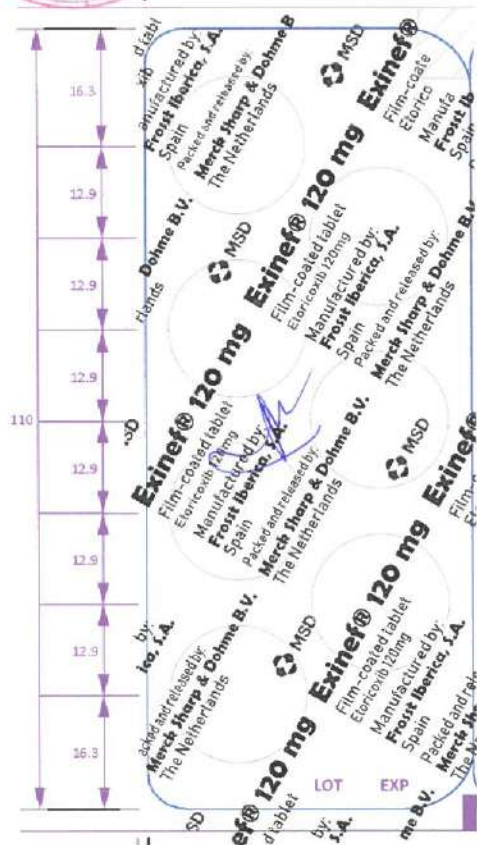
Box of 4 blisters x 7 film-coated tablets



FOR POSITION ONLY

Exinef® 120 mg
Fenoxib 120 mg

Etoricoxib 120 mg





0663-VNM-2018-017880

WPC-MK0663-T-062015

Rx

EXINEF® 60 MG

(Viên nén bao phim etoricoxib 60 mg)

EXINEF® 90 MG

(Viên nén bao phim etoricoxib 90 mg)

EXINEF® 120 MG

(Viên nén bao phim etoricoxib 120 mg)

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

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

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất

Mỗi viên EXINEF dạng uống chứa 60, 90 hoặc 120 mg etoricoxib.

Thành phần tá dược

- EXINEF 60 mg: Mỗi viên chứa Calci hydro phosphat (dạng khan), Croscarmellose natri, Magnesi stearat, Microcrystalline Cellulose (Cellulose vi tinh thể), Lactose monohydrate (Lactose ngâm một phần tử nước), sáp Carnauba, Hypromellose, Titan dioxyd, Indigo Carmine Lake (màu chàm – đỏ son và tía), Iron Oxide Yellow (Oxyd Sắt vàng), Triacetin.
- EXINEF 90 mg: Mỗi viên chứa Calci hydro phosphat (dạng khan), Croscarmellose natri, Magnesi stearat, Microcrystalline Cellulose (Cellulose vi tinh thể), Lactose monohydrate (Lactose ngâm một phần tử nước), sáp Carnauba, Hypromellose, Titan dioxyd, Triacetin.
- EXINEF 120 mg: Mỗi viên chứa Calci hydro phosphat (dạng khan), Croscarmellose natri, Magnesi stearat, Microcrystalline Cellulose (Cellulose vi tinh thể), Lactose monohydrate (Lactose ngâm một phần tử nước), sáp Carnauba, Hypromellose, Titan dioxyd, Indigo Carmine Lake (màu chàm – đỏ son và tía), Iron Oxide Yellow (Oxyd Sắt vàng), Triacetin.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim

EXINEF 60 mg: viên nén bao phim 2 mặt lõm hình quả táo màu xanh sẫm, một mặt khắc số 200, một mặt trơn.

EXINEF 90 mg: viên nén bao phim 2 mặt lõm hình quả táo màu trắng, một mặt khắc số 202, một mặt trơn.

EXINEF 120 mg: viên nén bao phim 2 mặt lõm hình quả táo màu xanh lá nhạt, một mặt khắc số 204, một mặt trơn.

CHỈ ĐỊNH

EXINEF được chỉ định:

- Điều trị cấp tính và mạn tính các dấu hiệu và triệu chứng bệnh thoái hóa khớp (osteoarthritis - OA) và viêm khớp dạng thấp (rheumatoid arthritis - RA).
- Điều trị viêm cột sống dính khớp (ankylosing spondylitis - AS).
- 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 CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

EXINEF được dùng bằng đường uống, có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

EXINEF nên được dùng trong thời gian ngắn nhất có thể và với liều hàng ngày thấp nhất mà có hiệu quả.

Thoái hóa khớp

Liều đề nghị cho người lớn là 30 mg hoặc 60 mg ngày 1 lần.

Viêm khớp dạng thấp

Liều đề nghị cho người lớn là 60 mg hoặc 90 mg ngày 1 lần. Liều tối thiểu hàng ngày có tác dụng là 60 mg ngày 1 lần. Ở một số bệnh nhân, liều 90 mg ngày 1 lần có thể cung cấp sự gia tăng lợi ích của trị liệu.

Viêm cột sống dính khớp Liều đề nghị cho người lớn là 60 mg hoặc 90 mg ngày 1 lần. Liều tối thiểu hàng ngày có tác dụng là 60 mg ngày 1 lần. Ở một số bệnh nhân, liều 90 mg ngày 1 lần có thể cung cấp sự gia tăng lợi ích của trị liệu.

Viêm khớp Gút cấp tính

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

Đau sau phẫu thuật nha khoa

Liều đề nghị là 90 mg ngày 1 lần, dùng tối đa trong 3 ngày, một số bệnh nhân có thể cần dùng thêm thuốc giảm đau.

Các liều cao hơn liều đề nghị 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 thoái hóa khớp không vượt quá 60 mg mỗi ngày.

Liều dùng trong viêm khớp dạng thấp không vượt quá 90 mg mỗi ngày.

Liều dùng trong viêm cột sống dính khớp không được vượt quá 90 mg mỗi ngày.

Liều dùng trong bệnh viêm khớp Gút cấp tính không được vượt quá 120 mg ngày 1 lần.

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

Liều dùng trong đau sau phẫu thuật nha khoa không được vượt quá 90 mg mỗi ngày.

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 (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Người cao tuổi, Giới tính, Chủng tộc

Không cần điều chỉnh liều EXINEF ở người cao tuổi hoặc dựa theo giới tính hoặc chủng tộc.

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), nên giảm liều; không nên vượt quá liều 60 mg **2 ngày 1 lần**, cũng có thể xem xét dùng liều 30 mg ngày 1 lần. 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 CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Suy thận

Không khuyến cáo điều trị với EXINEF 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 CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC)

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng EXINEF ở bệnh nhân:

- 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 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 (bao gồm bệnh nhân mới trải qua phẫu thuật ghép bắc cầu động mạch vành hoặc tạo hình mạch máu).
- Suy gan nặng (albumin huyết thanh <25 g/l hoặc điểm số Child-Pugh ≥ 10).
- Loét dạ dày tá tràng hoạt động hoặc chảy máu (GI) tiêu hóa.
- Độ thanh thải creatinine <30 mL/phút.
- Phụ nữ có thai và cho con bú.
- Trẻ em dưới 16 tuổi.

Không nên sử dụng EXINEF 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.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Ảnh hưởng trên 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 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 EXINEF 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 tập tiểu cầu, nên không được ngưng liệu pháp kháng tiểu cầu.

Ảnh hưởng trên đường tiêu hóa

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 khác 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.

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 EXINEF, các kết quả của Chương trình MEDAL đã chứng minh ở bệnh nhân dùng trị liệu EXINEF, nguy cơ độc tính cho đường tiêu hóa khi dùng EXINEF 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 EXINEF 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 EXINEF 120 mg, thì nguy cơ này lại cao hơn ở bệnh nhân dùng placebo. Loét/ các biến chứng loét đường tiêu hóa trên được ghi nhận ở bệnh nhân dùng EXINEF 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.

Ảnh hưởng trên thận

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

Sử dụng lâu dài NSAID gây hoại tử nhu 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 EXINEF 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.

Tổng quát

Cần thận trọng khi bắt đầu trị liệu EXINEF ở bệnh nhân có tình trạng mất nước đáng kể. Nên bù nước cho bệnh nhân trước khi bắt đầu dùng EXINEF.

Nên sử dụng EXINEF cẩn thận ở bệnh nhân đã từng có cơn hen cấp tính, bị mề đay, hoặc viêm mũi trước đó do cảm ứng với các thuốc nhóm salicylate 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 của trị liệu EXINEF so với các nguy cơ có thể gặp.

Khi dùng etoricoxib ở người cao tuổi và ở 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 dần trong lúc điều trị, phải thực hiện những biện pháp phù hợp, bao gồm ngưng trị liệu.

Trong giám sát hậu mãi, 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 NSAID và vài chất ức chế chọn lọc COX-2 (xem TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC). Các tác dụng phụ nghiêm trọng này có thể xảy ra mà không báo trước. 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 mẫn cảm nặng (như phản ứng phản vệ và phù mạch) ở bệnh nhân dùng etoricoxib (xem TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC). 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.

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

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 EXINEF. Nên tính đến khả năng giữ nước, phù hoặc tăng huyết áp này khi dùng EXINEF 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. (xem TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC). Etoricoxib có thể liên quan 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.

Ảnh hưởng trên gan

Khoảng 1% bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng dùng EXINEF 30, 60, và 90 mg mỗi ngày kéo dài đến 1 năm đã tăng alanine aminotransferase (ALT) và/hoặc aspartate aminotransferase (AST) (xấp xỉ ≥ 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 EXINEF 60 và 90 mg mỗi ngày thì tương tự như ở nhóm bệnh nhân dùng naproxen 1.000 mg mỗi ngày, nhưng thấp hơn rõ rệt so với nhóm dùng diclofenac 150 mg mỗi ngày. Sự gia tăng các men này đã khôi phục ở bệnh nhân dùng trị liệu EXINEF, với khoảng $\frac{1}{2}$ bệnh nhân hết tăng men gan trong khi vẫn dùng thuốc. Trong những thử nghiệm lâm sàng có đối chứng EXINEF 30 mg mỗi ngày với ibuprofen 2.400 mg mỗi ngày hoặc celecoxib 200 mg mỗi ngày, tỷ lệ tăng ALT hoặc AST đều giống nhau ở các nhóm.

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 nên được đánh giá đối với các xét nghiệm chức năng gan bất thường liên tục. Phải ngưng trị liệu EXINEF nếu xét nghiệm chức năng gan bất thường liên tục (gấp 3 lần mức tối đa bình thường).

Sử dụng ở trẻ em

Chưa xác lập tính an toàn và hiệu quả của etoricoxib ở bệnh nhân trẻ em.

Sử dụng ở người lớn tuổi

Dược động học của thuốc ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi) tương tự như ở người trẻ tuổi. Trong thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ tác dụng bất lợi cao hơn ở bệnh nhân cao tuổi khi so với bệnh nhân trẻ tuổi hơn; những khác biệt tương đối giữa nhóm etoricoxib và các nhóm chứng đều giống nhau ở người cao tuổi và người trẻ tuổi. Không thể loại trừ sự nhạy cảm nhiều hơn ở một số người lớn tuổi hơn.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Như các thuốc khác có tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin, nên tránh dùng EXINEF trong những tháng cuối của thai kỳ vì có thể gây đông 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 thuốc đến 15 mg/kg/ngày (xấp xỉ 1,5 lần liều ở người [90 mg] dựa vào sự tiếp xúc toàn thân). Ở các liều xấp xỉ 2 lần liều tiếp xúc ở người trưởng thành (90 mg) 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 (90 mg). 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 đối chứng tốt ở phụ nữ có thai. Chỉ nên dùng EXINEF trong 2 quý đầu của 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.

Sử dụng thuốc ở phụ nữ 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.

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

Không có thông tin nào gợi ý EXINEF 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.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác dược lực học:

Warfarin: ở đối tượng ổn định với trị liệu warfarin mạn tính, phác đồ EXINEF 120 mg mỗi ngày thường liên kết với tăng khoảng 13% tỉ số chuẩn hóa quốc tế về thời gian prothrombin (International Normalized Ratio - INR). Nên kiểm tra thường lệ các giá trị INR khi bắt đầu hoặc thay đổi điều trị với EXINEF, đặc biệt là trong vài ngày đầu ở bệnh nhân dùng warfarin hoặc các thuốc tương tự.

Các thuốc lợi tiểu, ức chế men chuyển angiotensin (ACE) và thuốc đối kháng angiotensin II (AIIA): các báo cáo gợi ý NSAID bao gồm các thuốc ức chế chọn lọc COX-2 có thể làm giảm hiệu lực điều trị tăng huyết áp của các thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế ACE và thuốc đối kháng angiotensin II. Nên để ý đến sự tương tác này khi dùng EXINEF cùng lúc với các loại thuốc này. Ở một số bệnh nhân giảm chức năng thận (như bệnh nhân cao tuổi hoặc bệnh nhân mất thể tích dịch tuần hoàn, bao gồm bệnh nhân dùng liều 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.

Aspirin: có thể dùng EXINEF 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 (81 mg ngày 1 lần). Tuy nhiên, dùng aspirin liều thấp đồng thời với EXINEF làm tăng tỷ lệ loét đường tiêu hóa hoặc các biến chứng khác khi so với dùng EXINEF đơn trị liệu. (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC)

Tương tác dược động học

Ảnh hưởng của etoricoxib lên dược động học các thuốc khác

Lithium: 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 EXINEF cùng lúc với lithium.

Methotrexate: có 2 thử nghiệm nghiên cứu tác động của EXINEF liều 60, 90 hoặc 120 mg dùng ngày 1 lần trong 7 ngày ở bệnh nhân đang dùng methotrexate liều 7,5 – 20 mg tuần 1 lần để điều trị viêm đa khớp dạng thấp. EXINEF liều 60 và 90 mg không ảnh hưởng đến nồng độ methotrexate trong huyết tương (đánh giá qua AUC) hoặc sự thanh thải thuốc qua thận. Trong 1

thử nghiệm, EXINEF 120 mg không tác động đến nồng độ methotrexate trong huyết tương (đánh giá qua AUC) hoặc sự thanh thải thuốc qua thận. Trong thử nghiệm còn lại, EXINEF 120 mg làm tăng nồng độ methotrexate trong huyết tương đến 28% (đánh giá qua AUC) và làm giảm thanh thải methotrexate qua thận đến 13%. Nên giám sát khả năng gây độc liên quan đến methotrexate khi dùng EXINEF liều cao hơn 90 mg mỗi ngày và dùng trị liệu methotrexate cùng lúc.

Viên uống tránh thai: EXINEF 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 $AUC_{0-24\text{giờ}}$ của ethinyl estradiol ở trạng thái bền vững đến 37%. $AUC_{0-24\text{giờ}}$ của ethinyl estradiol ở trạng thái bền vững đã tăng đến 50-60% khi EXINEF 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 chọn lựa 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 tắc tĩnh mạch ở phụ nữ có nguy cơ).

Trị liệu thay thế hormone: EXINEF 120 mg dùng cùng với trị liệu thay thế hormone chứa các estrogen liên hợp (0,625 mg PREMARINTM) trong 28 ngày, đã làm tăng $AUC_{0-24\text{giờ}}$ 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 EXINEF khuyến cáo (30, 60 và 90 mg) dùng kéo dài chưa được nghiên cứu. Tác động của EXINEF 120 mg lên nồng độ ($AUC_{0-24\text{giờ}}$) các thành phần estrogen này trong PREMARINTM thì kém hơn phân nửa so với tác động quan sát được khi dùng PREMARINTM 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 PREMARINTM liều cao hơn với EXINEF. Nên tính đến sự gia tăng nồng độ các estrogen khi chọn lựa trị liệu thay thế hormone sau mãn kinh để dùng với EXINEF.

Những thuốc kháng axit và ketoconazole (1 chất ức chế mạnh CYP3A4) không có các tác động quan trọng lên dược động học lâm sàng của EXINEF.

Prednisone/prednisolone: trong các nghiên cứu thuốc, etoricoxib không có các tác động quan trọng lên dược động học của prednisone/prednisolone.

Digoxin: etoricoxib 120 mg ngày 1 lần trong 10 ngày không làm thay đổi nồng độ $AUC_{0-24\text{h}}$ trong huyết tương hoặc độ thanh thải qua thận của digoxin. Vì thế, digoxin và EXINEF có thể dùng đồng thời mà không cần điều chỉnh liều.

Ảnh hưởng của etoricoxib trên các thuốc chuyển hóa bởi CYP isoenzymes

Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, etoricoxib không ức chế cytochromes P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 hoặc 3A4. Trong một nghiên cứu trên người khỏe mạnh, dùng liều hàng ngày etoricoxib 120 mg không làm thay đổi hoạt động của CYP3A4 qua gan được đánh giá bởi test erythromycin hơi thở.

Ảnh hưởng của các thuốc khác trên dược động học của etoricoxib

Con đường chuyển hóa chính của etoricoxib phụ thuộc các enzym CYP. CYP3A4 đóng góp 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 định lượng vai trò của chúng không được nghiên cứu *in vivo*.

Ketoconazole: Dùng chất ức chế mạnh CYP3A4 (ketoconazole) không làm tăng nồng độ etoricoxib trong huyết tương có ý nghĩa lâm sàng (tăng khoảng 43% trên AUC).

Rifampin: dùng EXINEF 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 EXINEF cùng lúc với rifampin.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt về tính an toàn

Tính an toàn của EXINEF được đánh giá trong những thử nghiệm lâm sàng trên 9.295 cá thể, bao gồm 5.774 bệnh nhân bị viêm xương-khớp, viêm đa khớp dạng thấp hoặc đau thắt lưng mãn tính (xấp xỉ 600 bệnh nhân bị viêm xương-khớp hoặc viêm đa khớp dạng thấp được điều trị 1 năm hoặc lâu hơn).

Các tác dụng bất lợi liên quan đến thuốc sau đây được báo cáo trong những thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân bị thoái hóa khớp, viêm đa khớp dạng thấp hoặc đau thắt lưng mãn tính được điều trị đến 12 tuần. Các tác dụng bất lợi xảy ra $\geq 1\%$ bệnh nhân dùng EXINEF và với tỷ lệ cao hơn so với placebo là: suy nhược/mệt mỏi, choáng váng, phù chi dưới, tăng huyết áp, khó tiêu, ợ nóng, buồn nôn, nhức đầu, tăng ALT, tăng AST. Các tác dụng bất lợi giống nhau ở bệnh nhân bị thoái hóa khớp hoặc viêm đa khớp dạng thấp dùng trị liệu EXINEF trong 1 năm hoặc lâu hơn.

Trong nghiên cứu MEDAL, là nghiên cứu có tiêu chí đánh giá là kết quả tìm mạch tiến hành trên 23.504 bệnh nhân, tính an toàn của EXINEF liều 60 hoặc 90 mg mỗi ngày thì tương đương với diclofenac liều 150 mg mỗi ngày ở bệnh nhân bị thoái hóa khớp hoặc viêm đa khớp dạng thấp (thời gian điều trị trung bình là 20 tháng). Trong nghiên cứu quy mô lớn này, chỉ có các tác dụng bất lợi nghiêm trọng và các trường hợp ngưng thuốc do tác dụng bất lợi mới được ghi chép. Tỷ lệ các tác dụng bất lợi nghiêm trọng ở tim mạch do huyết khối đã được xác định ở dân số dùng EXINEF và diclofenac đều giống nhau. Tỷ lệ ngưng tham gia nghiên cứu do các tác dụng bất lợi liên quan đến tăng huyết áp chưa đến 3% ở mỗi nhóm điều trị; tuy nhiên, EXINEF 60 và 90 mg có tỷ lệ ngưng thuốc do các tác dụng này cao hơn rõ rệt so với diclofenac. Tỷ lệ các tác dụng bất lợi về suy tim sung huyết (ngưng trị liệu và tác dụng nghiêm trọng) và tỷ lệ ngưng tham gia nghiên cứu do phù thì tương tự nhau giữa nhóm EXINEF 60 mg và nhóm diclofenac; tuy nhiên, tỷ lệ các biến cố này ở dân số dùng EXINEF 90 mg thì cao hơn so với diclofenac. Tỷ lệ ngưng tham gia nghiên cứu do rung nhĩ cao hơn đối với etoricoxib so với diclofenac.

Các nghiên cứu EDGE và EDGE II đã so sánh khả năng dung nạp đường uống của etoricoxib 90 mg mỗi ngày (1,5 - 3 lần liều khuyến cáo trong thoái hóa khớp) và diclofenac 150 mg mỗi ngày trên 7.111 bệnh nhân bị thoái hóa khớp (nghiên cứu EDGE; thời gian điều trị trung bình 9 tháng) và trên 4.086 bệnh nhân bị viêm đa khớp dạng thấp (nghiên cứu EDGE II; thời gian điều trị trung bình 19 tháng). Tại mỗi nghiên cứu này, đặc tính tác dụng bất lợi ở nhóm dùng EXINEF nói chung tương tự như các báo cáo tác dụng bất lợi trong những thử nghiệm lâm sàng giai đoạn IIb/III đối chứng với placebo; tuy nhiên, tăng huyết áp và các tác dụng bất lợi liên quan đến chứng phù xảy ra với tỷ lệ cao hơn ở nhóm dùng etoricoxib 90 mg so với nhóm dùng diclofenac 150 mg mỗi ngày. Tỷ lệ các tác dụng bất lợi huyết khối tim mạch nghiêm trọng đã xác định ở 2 nhóm điều trị đều như nhau.

Trong 1 phân tích tổng hợp các thử nghiệm từ giai đoạn IIb đến giai đoạn V với thời gian nghiên cứu kéo dài ≥ 4 tuần (ngoại trừ những nghiên cứu của chương trình MEDAL), tỷ lệ các tác dụng bất lợi huyết khối tim mạch nghiêm trọng đã xác định ở nhóm dùng etoricoxib ≥ 30 mg không khác biệt có ý nghĩa so với nhóm dùng NSAID không thuộc naproxen. Tỷ lệ các tác dụng bất lợi này ở nhóm etoricoxib thì cao hơn so với nhóm dùng naproxen 500 mg, 2 lần mỗi ngày.

Trong 1 nghiên cứu lâm sàng về viêm đốt sống dạng thấp, bệnh nhân được điều trị với EXINEF

90 mg ngày 1 lần cho đến 1 năm (N=126). Trong 1 nghiên cứu lâm sàng khác về viêm đốt sống dạng thấp (N=857), bệnh nhân được điều trị với EXINEF 60 mg hoặc 90 mg ngày 1 lần cho đến 26 tuần. Nói chung, dữ liệu tác dụng bất lợi trong các nghiên cứu này tương tự như trong các nghiên cứu dài hạn về thoái hóa khớp, viêm đa khớp dạng thấp và đau thắt lưng mãn tính.

Trong 1 thử nghiệm lâm sàng về viêm khớp thống phong cấp tính, bệnh nhân dùng trị liệu EXINEF 120 mg ngày 1 lần trong 8 ngày. Dữ liệu tác dụng bất lợi trong nghiên cứu này, nói chung, tương tự như trong các nghiên cứu tổng hợp thoái hóa khớp, viêm đa khớp dạng thấp và đau thắt lưng mãn tính.

Trong những thử nghiệm lâm sàng ban đầu về đau cấp tính, bệnh nhân dùng trị liệu EXINEF 120 mg ngày 1 lần trong 1- 7 ngày. Dữ liệu tác dụng bất lợi trong các nghiên cứu này, nói chung, tương tự như trong các nghiên cứu tổng hợp thoái hóa khớp, viêm đa khớp dạng thấp và đau thắt lưng mãn tính.

Trong những thử nghiệm kết hợp về đau cấp sau phẫu thuật răng, tỉ lệ mắc viêm ổ răng sau nhổ răng (chân răng khô) được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng EXINEF là tương đương với những bệnh nhân điều trị bằng các hoạt chất so sánh.

Nguy cơ huyết khối tim mạch (xem thêm phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC)

Kinh nghiệm hậu mãi

Các phản ứng bất lợi sau đây được báo cáo trong kinh nghiệm hậu mãi:

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: giảm tiểu cầu.

Rối loạn hệ miễn dịch: các phản ứng quá mẫn, phản ứng phản vệ/giả phản vệ bao gồm sốc.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: tăng kali huyết.

Rối loạn tâm thần: lo lắng, mất ngủ, lẩn lộn, ảo giác, trầm cảm, bồn chồn.

Rối loạn hệ thần kinh: rối loạn vị giác, ngủ gà.

Rối loạn thị giác: nhìn mờ.

Rối loạn tim: suy tim sung huyết, hồi hộp/đánh trống ngực, đau thắt ngực, nhịp tim nhanh.

Rối loạn mạch máu: cơn tăng huyết áp kịch phát.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: co thắt phế quản.

Rối loạn tiêu hóa: đau bụng, loét miệng, loét đường tiêu hóa bao gồm thủng và xuất huyết (chủ yếu ở bệnh nhân cao tuổi), nôn, tiêu chảy.

Rối loạn gan mật: viêm gan, chứng vàng da.

Rối loạn da và mô dưới da: phù mạch, ngứa, ban đỏ, phát ban, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, mề đay.

Rối loạn thận và nước tiểu: tổn thương thận, bao gồm cả suy thận (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ NHỮNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI GẤP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có độc tính đáng kể xảy ra khi dùng EXINEF 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).

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.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm trị liệu

EXINEF® (etoricoxib) thuộc nhóm thuốc Coxib có tác dụng giảm đau trong điều trị viêm khớp. EXINEF là chất ức chế rất chọn lọc men cyclooxygenase-2 (COX-2). Mã ATC: MO1 AH05.

EXINEF là thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) có hoạt tính kháng viêm, giảm đau, và giảm sốt ở các mô hình động vật. EXINEF là chất ức chế cyclooxygenase-2 (COX-2) mạnh, rất chọn lọc, có hoạt tính khi uống trong phạm vi và cao hơn phạm vi liều dùng trên lâm sàng. Đã xác định được 2 đồng dạng cyclooxygenase: cyclooxygenase-1 (COX-1) và cyclooxygenase-2 (COX-2). COX-1 chịu trách nhiệm về các chức năng sinh lý bình thường qua trung gian prostaglandin như bảo vệ niêm mạc dạ dày và sự kết tụ tiểu cầu. Sự ức chế COX-1 do dùng các NSAID không chọn lọc thường kèm theo tổn thương dạ dày và ức chế tiểu cầu. Người ta đã chứng minh COX-2 có trách nhiệm chủ yếu trong tổng hợp các chất trung gian của acid prostanoic gây đau, viêm và sốt. Sự ức chế chọn lọc COX-2 do dùng etoricoxib đã làm giảm các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng này cùng với giảm độc tính ở đường tiêu hóa mà không có tác dụng lên chức năng tiểu cầu.

Trong tất cả các nghiên cứu dược lâm sàng, EXINEF 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.

Ảnh hưởng lên hoạt tính bảo vệ niêm mạc dạ dày của COX-1 cũng được đánh giá trong 1 nghiên cứu lâm sàng với các mẫu sinh thiết dạ dày được thu thập từ đối tượng dùng hoặc EXINEF 120 mg mỗi ngày, hoặc naproxen 500 mg ngày 2 lần, hoặc placebo để đánh giá sự tổng hợp prostaglandin. So với placebo, EXINEF không ức chế sự tổng hợp prostaglandin ở dạ dày. Ngược lại, naproxen đã ức chế sự tổng hợp prostaglandin ở dạ dày đến gần 80% khi so với placebo. Các dữ liệu này càng chứng minh thêm tính chọn lọc COX-2 của EXINEF.

Chức năng tiểu cầu

Thời gian chảy máu không bị ảnh hưởng khi dùng EXINEF nhiều liều đến 150 mg mỗi ngày trong 9 ngày so với placebo. Tương tự, thời gian chảy máu không bị thay đổi trong 1 nghiên cứu liều đơn với EXINEF 250 hoặc 500 mg. Ở tế bào thực nghiệm sống ngoài cơ thể (*ex vivo*), không có sự ức chế acid arachidonic hoặc sự kết tụ tiểu cầu do cảm ứng collagen ở trạng thái bền vững với liều EXINEF đến 150 mg. Các phát hiện này phù hợp với tính chọn lọc của etoricoxib đối với COX-2.

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. Trong các thử nghiệm lâm sàng, etoricoxib được dùng không liên quan đến thức ăn.

Dược động học của etoricoxib ở 12 đối tượng khỏe mạnh đều như nhau (tương đương AUC, C_{max} trong khoảng chênh lệch 20%) khi dùng thuốc đơn độc, khi dùng chung với thuốc kháng acid chứa magnesi/nhôm hydroxide, hoặc thuốc kháng acid chứa calci carbonate (khả năng trung hòa acid xấp xỉ 50 mEq).

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 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 enzyme cytochrome P450 (CYP).

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 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.

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

Giới tính

Dược động học của etoricoxib ở nam và nữ đều như nhau (xem LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG).

Người cao tuổi

Dược động học ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi) cũng tương tự như ở người trẻ tuổi. Không cần chỉnh

liều ở bệnh nhân cao tuổi (xem **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**).

Chủng tộc

Chủng tộc không tạo hiệu ứng quan trọng trên lâm sàng lên dược động học của etoricoxib (xem **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**).

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 dược động học khi dùng thuốc ở bệnh nhân suy gan nặng (điểm số Child-Pugh >9) (xem **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**, *Suy gan*).

Suy thận

Dược động 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 dược động 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

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

Trong 1 nghiên cứu dược động học (N=16) tiến hành trên thanh thiếu niên (12-17 tuổi), dược động học ở thanh thiếu niên nặng 40-60 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 dược động 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.

Tương tác thuốc với các dữ liệu dược động học bổ sung

Etoricoxib được biến đổi sinh học chủ yếu qua quá trình oxy hóa phụ thuộc vào hệ thống men Cytochrom để tạo thành 6'-hydroxymethyl etoricoxib, mà chất này có thể được chuyển hóa tiếp thành acid carboxylic tương ứng hoặc O-glucuronide. Dữ liệu *in vitro* cho thấy CYP3A4 đóng vai trò chủ yếu (khoảng 60%) trong phản ứng hydroxyl hóa etoricoxib và CYP2C9, 1A2, 2C19, và 2D6 đảm nhiệm phần hydroxyl hóa còn lại (khoảng 40%). Sử dụng thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (ketoconazole) không làm tăng nồng độ etoricoxib trong huyết tương đến mức độ có ý nghĩa trên lâm sàng (tăng AUC xấp xỉ 43%). Sử dụng thuốc gây cảm ứng mạnh các enzyme CYP (rifampin) làm giảm 65% AUC của etoricoxib trong huyết tương.

Khả năng etoricoxib ức chế hoặc cảm ứng hoạt tính của CYP3A4 đã được nghiên cứu trong những thử nghiệm ở người qua xét nghiệm hơi thở sau khi tiêm tĩnh mạch erythromycin. So với placebo, etoricoxib (120 mg dùng mỗi ngày, trong 11 ngày) không có bất kỳ tác động đáng kể lên phản ứng khử nhóm N-methyl hóa của erythromycin, điều này chứng tỏ thuốc không có tác động lên hoạt tính của CYP3A4 tại gan. Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, etoricoxib không có tác dụng ức chế các cytochrome P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, hoặc 2E1.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C (86°F) trong bao bì gốc.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

EXINEF 60 mg: Hộp 1, 2 hoặc 4 vỉ x 14 viên

EXINEF 90 mg, 120 mg: Hộp 1, 2 hoặc 4 vỉ x 7 viên.

TIÊU CHUẨN: TCCS

Sản xuất bởi Frosst Ibérica, S.A.

Via Complutense, 140, 28805 Alcalá De Henares (Madrid), Spain (Tây Ban Nha)

Đóng gói bởi Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands (Hà Lan)



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh