

Rx Thuốc kê đơn

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

COXZOTA-60

- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.
- Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
- Để thuốc xa tầm tay trẻ em.
- Không dùng thuốc quá hạn in trên bao bì.

1. Tên thuốc: COXZOTA-60

2. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Hoạt chất: Etoricoxib 60 mg

Tá dược:

Polyvinyl pyrrolidon (PVP K30), microcrystallin cellulose (direct compressible), anhydrous calci hydrogen phosphat (direct compressible), natri starch glycolat, magnesi stearat, talc tinh khiết, colour coat yellow oxide of iron & indigo carmin, methylen clorid, isopropyl alcohol

3. Dạng bào chế: viên nén bao phim

Mô tả: viên nén bao phim hình tròn, màu xanh lá cây, hai mặt lõm nhẵn

4. Chỉ định:

Etoricoxib được chỉ định ở người lớn và thanh thiếu niên từ 16 tuổi trở lên để giảm triệu chứng viêm xương khớp (OA), viêm khớp dạng thấp (RA), viêm cột sống dính khớp, và đau và các dấu hiệu viêm liên quan đến viêm khớp do gút cấp.

Etoricoxib được chỉ định ở người lớn và thanh thiếu niên từ 16 tuổi trở lên để điều trị ngắn hạn các cơn đau vừa phải liên quan đến phẫu thuật nha khoa.

Việc kê đơn thuốc ức chế COX-2 chọn lọc phải dựa trên đánh giá rủi ro chung của từng bệnh nhân.

5. Cách dùng, liều dùng:

Liều dùng

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

Viêm xương khớp



Liều khuyến cáo là 30 mg/lần/ngày. Với những bệnh nhân dùng liều trên không đủ để giảm triệu chứng, có thể tăng liều lên 60 mg/lần/ngày. Nên xem xét lựa chọn điều trị khác nếu không thấy hiệu quả điều trị tăng lên khi sử dụng thuốc.

Viêm khớp dạng thấp

Liều khuyến cáo là 60 mg/lần/ngày. Với những bệnh nhân dùng liều trên không đủ để giảm triệu chứng, có thể tăng liều lên 90 mg/lần/ngày. Khi bệnh nhân đã ổn định trên lâm sàng, có thể giảm liều xuống 60 mg/lần/ngày. Nên xem xét lựa chọn điều trị khác nếu không thấy hiệu quả điều trị tăng lên khi sử dụng thuốc.

Viêm cột sống dính khớp

Liều khuyến cáo là 60 mg/lần/ngày. Với những bệnh nhân dùng liều trên không đủ để giảm triệu chứng, có thể tăng liều lên 90 mg/lần/ngày. Khi bệnh nhân đã ổn định trên lâm sàng, có thể giảm liều xuống 60 mg/lần/ngày. Nên xem xét lựa chọn điều trị khác nếu không thấy hiệu quả điều trị tăng lên khi sử dụng thuốc.

Tình trạng đau cấp tính

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

Viêm khớp do gút cấp

Liều khuyến cáo là 120 mg/lần/ngày. Trong các thử nghiệm lâm sàng đối với viêm khớp do gút cấp, dùng etoricoxib trong vòng 8 ngày.

Đau sau phẫu thuật nha khoa

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

Liều lớn hơn liều khuyến cáo đối với mỗi chỉ định hoặc chưa chứng minh được hiệu quả hoặc chưa được nghiên cứu. Do đó

Liều cho viêm xương khớp không được quá 60 mg/ngày

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

Liều cho gút cấp không quá 120 mg/ngày, dùng tối đa trong 8 ngày.

Liều cho giảm đau sau phẫu thuật nha khoa không được quá 90 mg/ngày, dùng tối đa trong 3 ngày.

Đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi

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

Bệnh nhân suy gan

Bất kể đối với chỉ định nào, ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nhẹ (Child-Pugh ở khoảng 5-6) liều dùng không nên vượt quá 60 mg/lần/ngày. Ở những bệnh nhân bị rối loạn



chức năng gan vừa phải (Child-Pugh khoảng 7-9), bất kể đối với chỉ định nào, liều dùng không nên vượt quá 30 mg/lần/ngày

Kinh nghiệm điều trị trên lâm sàng còn hạn chế đặc biệt ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan vừa và cần thận trọng khi dùng thuốc. Không có kinh nghiệm điều trị trên lâm sàng ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan nặng (Child-Pugh ≥ 10); do đó, chống chỉ định ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy thận

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

Trẻ em

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

Cách dùng

Dùng đường uống lúc đói hoặc no. Tác dụng của thuốc có thể nhanh hơn khi uống lúc đói.

6. Chống chỉ định:

Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Loét dạ dày hoặc chảy máu dạ dày-ruột (GI) hoạt động

Bệnh nhân đang dùng acid acetylsalicylic hoặc các NSAID bao gồm cả các thuốc ức chế COX-2 (cyclooxygenase-2), bị co thắt phế quản, viêm mũi cấp tính, polyp mũi, phù mạch thần kinh, mê đay hoặc phản ứng kiểu dị ứng.

Phụ nữ có thai và cho con bú

Bệnh nhân suy gan nặng (albumin huyết thanh < 25 g/l hoặc điểm số Child-Pugh ≥ 10).

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

Trẻ em và thanh thiếu niên dưới 16 tuổi.

Children and adolescents under 16 years of age.

Bệnh viêm ruột

Suy tim xung huyết (NYHA II-IV).

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

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

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Ảnh hưởng trên đường tiêu hóa

Biến chứng đường tiêu hóa trên [thủng, loét hoặc chảy máu (PUBs)], một vài trường hợp dẫn đến kết quả nghiêm trọng, đã xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng etoricoxib.



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

Có sự gia tăng thêm về nguy cơ tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa (loét đường tiêu hóa hoặc các biến chứng đường tiêu hóa khác) khi dùng etoricoxib đồng thời với acid acetylsalicylic (ngay cả khi dùng liều thấp). Chưa ghi nhận sự khác biệt đáng kể về sự an toàn trên GI giữa các thuốc ức chế COX-2 chọn lọc + acid acetylsalicylic so với NSAID + acid acetylsalicylic trong các thử nghiệm lâm sàng dài hạn

Tác dụng trên tim mạch

Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy nhóm thuốc ức chế chọn lọc COX-2 có thể liên quan đến nguy cơ biến cố huyết khối (đặc biệt là nhồi máu cơ tim (MI) và đột quỵ), có thể dẫn đến tử vong. Nguy cơ này có thể xuất hiện sớm trong vài tuần đầu dùng thuốc và có thể tăng lên theo thời gian dùng thuốc. Nguy cơ huyết khối tim mạch được ghi nhận chủ yếu ở liều cao.

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

Để giảm thiểu nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi, cần sử dụng etoricoxib trong thời gian ngắn nhất có thể và với liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả. Nhu cầu của bệnh nhân về giảm triệu chứng và đáp ứng với điều trị 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 đối với các biến cố tim mạch (chẳng hạn, tăng huyết áp, tăng lipid máu, bệnh tiểu đường, hút thuốc) cần cân nhắc cẩn thận khi quyết định sử dụng etoricoxib. Các chất ức chế chọn lọc COX-2 không thể thay thế acid acetylsalicylic trong điều trị dự phòng các bệnh thuyên tắc huyết khối tim mạch do thiếu tác dụng kháng tiểu cầu. Do đó, không nên ngừng điều trị liệu pháp kháng tiểu cầu.

Tác dụng trên thận

Prostaglandin thận có thể đóng một vai trò bù trừ 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, sau đó là giảm lưu lượng máu thận, và do đó làm suy giảm chức năng thận. Bệnh nhân có nguy cơ cao nhất của tác dụng này là những người có chức năng thận bị suy yếu từ đầu, suy tim mất bù hoặc xơ gan. Cần xem xét theo dõi chức năng thận ở những bệnh nhân trên.

Giữ nước, phù và tăng huyết áp



Cũng như các thuốc khác có tác dụng ức chế tổng hợp prostagladin, tình trạng ứ nước, phù 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 etoricoxib, có thể liên quan đến việc khởi phát mới hoặc tái phát suy tim xung huyết. Cần thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử suy tim, rối loạn chức năng thất trái hoặc tăng huyết áp và ở những bệnh nhân bị phù từ trước vì bất kỳ lý do nào khác. Nếu có bằng chứng lâm sàng về tình trạng xấu đi ở những bệnh nhân này, nên thực hiện các biện pháp thích hợp bao gồm ngừng sử dụng etoricoxib.

Etoricoxib có thể liên quan đến tăng huyết áp thường xuyên và nghiêm trọng hơn một số NSAID khác và các chất ức chế COX-2 chọn lọc, đặc biệt là ở liều cao. Do đó, cần 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. Huyết áp nên được theo dõi trong vòng hai tuần sau khi bắt đầu điều trị và định kỳ sau đó. Nếu huyết áp tăng đáng kể, nên xem xét các biện pháp điều trị thay thế.

Tác dụng trên gan

Tăng enzyme gan ALT và/hoặc AST (khoảng hơn 3 lần giới hạn trên) đã ghi nhận ở khoảng 1% bệnh nhân trên lâm sàng điều trị 1 năm với etoricoxib 30, 60, 90 mg/ngày.

Bất kỳ bệnh nhân nào có triệu chứng và / hoặc dấu hiệu cho thấy rối loạn chức năng gan, hoặc ở bệnh nhân mà xét nghiệm chức năng gan bất thường xảy ra, cần được theo dõi. Nếu các dấu hiệu suy gan xảy ra, hoặc nếu xét nghiệm chức năng gan bất thường kéo dài (gấp ba lần giới hạn trên của bình thường) được phát hiện, nên ngừng sử dụng etoricoxib.

Thận trọng chung

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

Cần thận trọng khi bắt đầu điều trị etoricoxib ở bệnh nhân mất nước. Bệnh nhân nên được bù dịch trước khi bắt đầu điều trị với etoricoxib.

Các phản ứng nghiêm trọng trên da, một số có thể gây tử vong, bao gồm viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson syndrome, và hoại tử thượng bì nhiễm độc đã được báo cáo hiếm xảy ra khi sử dụng NSAID và một số thuốc ức chế chọn lọc COX-2 trong các báo cáo hậu mãi. Bệnh nhân dường như có nguy cơ cao nhất đối với các 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 đầu tiên điều trị.

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 chọn lọc COX-2 có liên quan đến việc tăng



nguy cơ phản ứng trên da ở bệnh nhân có tiền sử dị ứng thuốc. Nên ngừng sử dụng etoricoxib khi thấy xuất hiện lần đầu tiên các triệu chứng phát ban da, tổn thương niêm mạc hoặc bất kỳ dấu hiệu miễn cảm nào khác.

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

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

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

8. 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 phụ nữ có thai sử dụng etoricoxib. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản. Nguy cơ rủi ro trên phụ nữ có thai chưa rõ. Etoricoxib, cũng như các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin, có thể gây ra dờ tử cung và đóng ổng động mạch sớm trong ba tháng cuối thai kỳ. Chống chỉ định sử dụng etoricoxib ở phụ nữ có thai. Nếu phụ nữ mang thai trong quá trình điều trị, cần ngừng sử dụng etoricoxib.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

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

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

Thuốc gây ra các tác dụng không mong muốn như chóng mặt, buồn ngủ... nên cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác dược lực học

Các thuốc chống đông máu đường uống

Trên các bệnh nhân đã ổn định khi điều trị bằng warfarin dài hạn, sử dụng etoricoxib 120 mg/ngày liên quan đến việc tăng khoảng 13% đối với Chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) thời gian prothrombin. Do đó, bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông máu đường uống cần kiểm soát chặt chẽ Chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) thời gian prothrombin, đặc biệt trong những ngày đầu tiên sử dụng etoricoxib hoặc khi thay đổi liều etoricoxib.

Các thuốc lợi tiểu, ức chế ACE và các thuốc đối kháng Angiotensin II

Các NSAID có thể giảm tác dụng của các thuốc lợi tiểu và các thuốc chống tăng huyết áp khác. Ở một số bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương (chẳng hạn, bệnh nhân mất nước hoặc người cao tuổi có chức năng thận bị tổn thương), sử dụng đồng thời một thuốc ức chế ACE hoặc thuốc đối kháng Angiotensin II và các thuốc ức chế cyclo-oxygenase có thể dẫn đến giảm



chức năng thận nhiều hơn, bao gồm cả suy thận cấp tính, thường có thể hồi phục. Những tương tác này cần được cân nhắc ở bệnh nhân sử dụng etoricoxib đồng thời với các thuốc ức chế ACE hoặc các thuốc đối kháng angiotensin II. Do đó, sự kết hợp này cần thận trọng, đặc biệt ở người cao tuổi. Bệnh nhân nên được bù nước đầy đủ và theo dõi chức năng thận khi bắt đầu kết hợp thuốc và định kỳ sau đó.

Acid acetylsalicylic

Trong một nghiên cứu trên những người tình nguyện khỏe mạnh, liều etoricoxib 120 mg/lần/ngày không ảnh hưởng đến tác dụng chống tiểu cầu của acid acetylsalicylic (81 mg/lần/ngày). Etoricoxib có thể sử dụng đồng thời với acid acetylsalicylic ở liều sử dụng cho dự phòng biến cố tim mạch (liều acid acetylsalicylic thấp). tuy nhiên, sử dụng đồng thời liều thấp acid acetylsalicylic với etoricoxib cũng có thể gia tăng tỷ lệ loét đường tiêu hóa hoặc các biến cố khác so với việc dùng etoricoxib một mình. Sử dụng đồng thời etoricoxib với liều acid acetylsalicylic cao hơn liều dự phòng biến cố tim mạch hoặc với các NSAID khác không được khuyến cáo.

Ciclosporin và tacrolimus

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

Tương tác dược động học

Ảnh hưởng của etoricoxib đối với dược động học của các thuốc khác

Lithi

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

Methotrexat

Hai nghiên cứu đã đánh giá ảnh hưởng của etoricoxib 60, 90, 120 mg/lần/ngày trong 7 ngày ở bệnh nhân dùng liều methotrexat một lần/tuần 7,5 đến 20 mg điều trị viêm khớp dạng thấp. Etoricoxib với liều 60 và 90 mg không ảnh hưởng đến nồng độ trong máu và độ thanh thải qua thận của methotrexat. Trong một nghiên cứu, etoricoxib 120 mg không ảnh hưởng, nhưng trong nghiên cứu khác, etoricoxib 120 mg làm tăng nồng độ methotrexat huyết tương khoảng 28% và độ thanh thải thận giảm 13%. Khuyến cáo theo dõi đầy đủ độc tính liên quan đến methotrexat khi sử dụng đồng thời etoricoxib và methotrexat.

Thuốc tránh thai đường uống



Etoricoxib 60 mg dùng đồng thời với thuốc tránh thai đường uống chứa 35 micrograms ethinyl estradiol (EE) và 0,5 đến 1 mg norethindron trong 21 ngày tăng AUC_{0-24hr} ở trạng thái ổn định của EE lên 37%. Etoricoxib 120 mg sử dụng cùng thuốc tránh thai đường uống tương tự hoặc cách nhau 12 giờ, làm tăng AUC_{0-24hr} ở trạng thái ổn định của EE lên 50 đến 60%. Tăng nồng độ EE cần được xem xét khi lựa chọn thuốc tránh thai đường uống để dùng cùng etoricoxib. Tăng nồng độ EE có thể tăng tỷ lệ các tác dụng không mong muốn liên quan đến các thuốc tránh thai đường uống (chẳng hạn, các biến cố huyết khối tĩnh mạch ở phụ nữ có nguy cơ).

Liệu pháp hormon thay thế (HRT)

Sử dụng etoricoxib 120 mg với liệu pháp thay thế hormon bao gồm estrogen liên hợp (0,625 mg PREMARINTM) trong 28 ngày, tăng AUC_{0-24hr} trung bình ở trạng thái ổn định của estron không liên hợp (41%), equilin (76%) và 17- β -estradi (22%). Ảnh hưởng của liều etoricoxib được khuyến cáo (30, 60 và 90 mg) chưa được nghiên cứu. Ảnh hưởng của etoricoxib 120 mg đối với nồng độ (AUC_{0-24hr}) của các thành phần estrogen này của PREMARIN là ít hơn một nửa so với khi dùng PREMARIN một mình và liều tăng từ 0,625 đến 1,25 mg. Ý nghĩa lâm sàng của những sự tăng này vẫn chưa được biết và liều PREMARIN cao hơn không được nghiên cứu khi kết hợp với etoricoxib. Những sự tăng nồng độ estrogen này nên được xem xét khi lựa chọn liệu pháp hormon sau mãn kinh để sử dụng với etoricoxib vì sự tăng nồng độ estrogen có thể làm tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn liên quan đến HRT.

Prednison/prednisolon

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

Digoxin

Etoricoxib 120 mg/lần/ngày trong 10 ngày ở người tình nguyện khỏe mạnh không thay đổi AUC_{0-24hr} huyết tương ở trạng thái ổn định hoặc thải trừ qua thận của digoxin. C_{max} của digoxin tăng (khoảng 33%). Sự tăng này nhìn chung không quá quan trọng với hầu hết bệnh nhân. Tuy nhiên, bệnh nhân có nguy cơ cao đối với ngộ độc digoxin nên được theo dõi khi sử dụng đồng thời etoricoxib và digoxin.

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

Etoricoxib là một chất ức chế hoạt động của sulfotransferase ở người, đặc biệt là SULT1E1, và được chỉ ra là làm tăng nồng độ của ethinyl estradiol huyết thanh. Mặc dù kiến thức về tác dụng của nhiều sulfotransferase hiện còn hạn chế và ảnh hưởng trên lâm sàng đối với nhiều loại thuốc vẫn đang được kiểm tra, nhưng nên thận trọng khi sử dụng etoricoxib đồng thời với các thuốc khác được chuyển hóa chủ yếu bởi sulfotransferase ở người (ví dụ, salbutamol và minoxidil).



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

Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, etoricoxib dự kiến sẽ không ức chế CYP P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 hoặc 3A4. Trong một nghiên cứu trên các đối tượng khỏe mạnh, dùng hàng ngày etoricoxib 120 mg không thay đổi đến hoạt động CYP3A4 ở gan được đánh giá bằng xét nghiệm thờ erythromycin.

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

Con đường chính của chuyển hóa etoricoxib phụ thuộc vào các enzym CYP. CYP3A4 dường như góp phần 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 quá trình chuyển hóa chính, nhưng vai trò định lượng của chúng chưa được nghiên cứu trên *in vivo*.

Ketoconazol

Ketoconazol, một chất ức chế mạnh CYP3A4, liều 400 mg/lần/ngày trong 11 ngày trên những người tình nguyện khỏe mạnh, không có ảnh hưởng quan trọng trên lâm sàng đối với dược động học của 60 mg etoricoxib (AUC tăng 43%).

Voriconazol và miconazol

Phối hợp với voriconazol đường uống hoặc gel uống miconazol, các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh, với etoricoxib gây ra sự tăng nhẹ nồng độ etoricoxib, nhưng không được coi là có ý nghĩa lâm sàng dựa trên dữ liệu được công bố.

Rifampicin

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

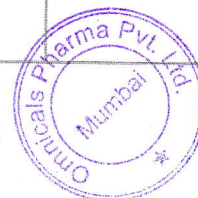
Các antacid

Các antacid không ảnh hưởng đến dược động học của etoricoxib ở một mức độ phù hợp trên lâm sàng.

11. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Phân loại tần suất: *Rất thường gặp* ($\geq 1/10$), *thường gặp* ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), *ít gặp* ($\geq 1/1,000$ đến $< 1/100$), *hiếm gặp* ($\geq 1/10,000$ đến $< 1/1,000$), *rất hiếm gặp* ($< 1/10,000$)

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Viêm xương ổ răng	Thường gặp
	Viêm dạ dày ruột, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, nhiễm khuẩn đường tiết niệu	Ít gặp



Rối loạn máu và bạch huyết	Thiếu máu (chủ yếu liên quan đến xuất huyết tiêu hóa), giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu	Ít gặp
Rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn	Ít gặp
	Phản ứng phù mạch/phản ứng phản vệ bao gồm cả shock	Hiếm gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	phù/giữ dịch	Thường gặp
	Tăng hoặc giảm cảm giác thèm ăn, tăng cân	Ít gặp
Rối loạn tâm thần	Lo lắng, trầm cảm, suy giảm trí tuệ, ảo giác	Ít gặp
	Nhầm lẫn, bồn chồn	Hiếm gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Chóng mặt, nhức đầu	Thường gặp
	Rối loạn vị giác, mất ngủ, buồn ngủ, dị cảm/giảm cảm giác	Ít gặp
Rối loạn mắt	Nhìn mờ, viêm kết mạc	Ít gặp
Rối loạn tai và tai trong	Ù tai, chóng mặt	Ít gặp
Rối loạn tim	Đánh trống ngực, loạn nhịp tim	Thường gặp
	Rung nhĩ, tim đập nhanh, suy tim xung huyết, thay đổi ECG không đặc hiệu, đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, nguy cơ huyết khối tim mạch	Ít gặp
Rối loạn mạch	Tăng huyết áp	Thường gặp
	Đỏ bừng mặt, tai biến mạch máu não, cơn thiếu máu não thoáng qua, cơn tăng huyết áp, viêm mạch	Ít gặp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Co thắt phế quản	Thường gặp
	Ho, khó thở, chảy máu cam	Ít gặp
Rối loạn tiêu hóa	Đau bụng	Rất thường gặp
	Táo bón, đầy hơi, viêm dạ dày, ợ nóng / trào ngược 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 bao gồm thủng và chảy máu đường tiêu hóa, hội chứng ruột kích thích, viêm tụy	Ít gặp



Rối loạn gan mật	Tăng ALT, AST	Thường gặp
	Viêm gan	Hiếm gặp
	Suy gan, vàng da	Hiếm gặp [†]
Rối loạn da và mô dưới da	Bầm máu	Thường gặp
	Phù mắt, ngứa, nổi mẩn, ban đỏ, mề đay	Ít gặp
	Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hồng ban nhiễm sắc cố định	Hiếm gặp
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	chuột rút cơ bắp / co thắt, đau cơ / cứng cơ	Ít gặp
Rối loạn thận và tiết niệu	Protein niệu, tăng creatinin huyết thanh, suy thận/suy giảm chức năng thận	Ít gặp
Rối loạn tổng thể	Suy nhược/mệt mỏi, bệnh giống cúm	Thường gặp
	Đau ngực	Ít gặp
Xét nghiệm	Tăng nitơ urê máu, tăng creatin phosphokinase, tăng kali huyết, tăng acid uric	Ít gặp
	Giảm natri huyết	Hiếm gặp

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

12. Quá liều và cách xử trí:

Trong các nghiên cứu lâm sàng, sử dụng một liều etoricoxib lên tới 500 mg và nhiều liều tới 150 mg / ngày trong 21 ngày không dẫn đến độc tính đáng kể. Đã có báo cáo về quá liều cấp tính với etoricoxib, mặc dù các tác dụng bất lợi không được báo cáo trong phần lớn các trường hợp. Các tác dụng bất lợi được quan sát thường xuyên nhất phù hợp với hồ sơ an toàn đối với etoricoxib (ví dụ: các biến cố tiêu hóa, các biến cố về tim).

Trong trường hợp quá liều, sử dụng các biện pháp hỗ trợ thông thường, ví dụ: loại khỏi đường tiêu hóa, theo dõi lâm sàng và điều trị hỗ trợ, nếu cần.

Etoricoxib không thể loại bỏ bằng thẩm tách máu; người ta không biết liệu etoricoxib có thể loại bỏ được bằng thẩm tách màng bụng hay không.

13. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Các thuốc chống viêm và chống thấp khớp, non-steroid, coxib.

Mã ATC: M01AH05

Cơ chế tác động

Etoricoxib là một chất ức chế cyclo-oxyase-2 (COX-2) đường uống, trong phạm vi liều lâm sàng.



Trong các nghiên cứu dược lý lâm sàng, etoricoxib sinh ra sự ức chế COX-2 phụ thuộc liều mà không ức chế COX-1 với liều tới 150 mg mỗi ngày. Etoricoxib không ức chế tổng hợp prostagladin dạ dày và không có ảnh hưởng lên chức năng tiêu cầu.

Cyclooxygenase chịu trách nhiệm sinh ra các prostagladin. Hai đồng phân, COX-1 và COX-2, đã được xác định. COX-2 là đồng phân của enzym đã được chứng minh là gây ra bởi các kích thích tiền viêm và được cho là nguyên nhân chính của việc tổng hợp các chất trung gian prostanoid của phản ứng đau, viêm và sốt. COX-2 cũng liên quan đến rụng trứng, làm tổ và đóng ống động mạch, điều hòa chức năng thận và chức năng hệ thần kinh trung ương (cảm ứng sốt, nhận thức đau và chức năng nhận thức). Nó cũng có thể đóng một vai trò trong chữa lành vết loét. COX-2 đã được nhận diện trong các mô xung quanh vết loét dạ dày ở người nhưng sự liên quan của nó với việc chữa lành vết loét chưa được thiết lập.

14. Đặc tính dược động học:

Hấp thu

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

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

Phân bố

Etoricoxib liên kết khoảng 92% với protein huyết tương ở người trong khoảng nồng độ 0,05 đến $5 \mu\text{g/ml}$. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định (V_{dss}) là khoảng 120L ở người.

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

Chuyển hóa

Etoricoxib được chuyển hóa rộng rãi với <1% liều dùng trong nước tiểu dưới dạng thuốc gốc. Con đường chính của quá trình chuyển hóa để tạo thành dẫn xuất 6'-hydroxymethyl được xúc tác bởi các enzym CYP. CYP3A4 dường như góp phần chuyển hóa etoricoxib *in vivo*. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 và CYP2C19 cũng có thể xúc tác cho quá trình chuyển hóa chính, nhưng vai trò định lượng của chúng trên *in vivo* chưa được nghiên cứu.

Năm chất chuyển hóa đã được xác định ở người. Chất chuyển hóa chính là dẫn xuất axit 6'-carboxylic của etoricoxib được hình thành do quá trình oxy hóa tiếp theo dẫn xuất 6'-



hydroxymethyl. Các chất chuyển hóa chính này không cho thấy tác dụng có thể đo lường được hoặc chỉ có tác dụng ức chế COX-2 yếu. Không có chất chuyển hóa nào ức chế COX-1.

Thải trừ

Sau khi dùng một liều etoricoxib tiêm tĩnh mạch 25 mg cho các đối tượng khỏe mạnh, 70% thuốc đã được tìm thấy trong nước tiểu và 20% trong phân, chủ yếu là các chất chuyển hóa. Ít hơn 2% dưới dạng thuốc không biến đổi.

Thải trừ etoricoxib xảy ra hầu như chỉ thông qua chuyển hóa sau đó là bài tiết qua thận. Nồng độ etoricoxib ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng bảy ngày sau khi uống 120 mg mỗi ngày, với tỷ lệ tích lũy xấp xỉ 2, tương ứng với nửa đời thải trừ khoảng 22 giờ. Độ thanh thải huyết tương sau khi tiêm tĩnh mạch 25 mg được ước tính là khoảng 50 ml/phút.

Dược động học trên các đối tượng bệnh nhân

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

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

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

Suy thận: Dược động học của một liều etoricoxib 120 mg duy nhất ở bệnh nhân suy thận từ trung bình đến nặng và bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối khi chạy thận nhân tạo không khác biệt đáng kể so với những người khỏe mạnh. Chạy thận nhân tạo đóng góp không đáng kể vào thải trừ (độ thanh thải khoảng 50 ml/phút).

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

Trong một nghiên cứu dược động học ($n = 16$) được tiến hành ở thanh thiếu niên (tuổi từ 12 đến 17), dược động học ở thanh thiếu niên nặng từ 40 đến 60 kg được dùng etoricoxib 60 mg/lần/ngày và thanh thiếu niên > 60 kg dùng etoricoxib 90 mg/lần/ngày tương tự như vớingười lớn dùng etoricoxib 90 mg/lần/ngày. An toàn và hiệu quả của etoricoxib ở bệnh nhân nhi chưa được thiết lập.

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

16. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Bảo quản: ở nhiệt độ dưới 30°C ở nơi khô ráo. Tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Nhà sản xuất



17. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:

ZOTA HEALCARE LTD.

Địa chỉ: Plot No. 169, Surat Special Economic Zone, Near Sachin Railway Station, Sachin,
City. Surat, Dist: Surat, Gujarat State, Ấn Độ

