



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

ETORICOXIB TEVA 60mg

ETORICOXIB TEVA 90mg

Etoricoxib 60mg & 90 mg

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

1.1. Thành phần dược chất

Etoricoxib Teva 60mg: Mỗi viên nén bao phim chứa 60 mg etoricoxib.

Etoricoxib Teva 90mg: Mỗi viên nén bao phim chứa 90 mg etoricoxib.

1.2. Thành phần tá dược

Etoricoxib Teva 60mg:

Viên nhân: Calcium hydrogen phosphate khan, Cellulose microcrystalline (Type 101), Cellulose microcrystalline (Type 102), Crospovidone (Type A), Povidone (K25), Magnesium stearate.

Màng bao: AquaPolish P green 074.23 MS gồm: Hypromellose, Hydroxypropylcellulose, Talc, Triglyceride medium chain, Titanium dioxide, Brilliant blue (Blue 1) Al-lake (E133), Brilliant blue (Blue 2) Al-lake (E132), Iron oxide yellow (E172), Iron oxide black (E172).

Etoricoxib Teva 90mg:

Viên nhân: Calcium hydrogen phosphate khan, Cellulose microcrystalline (Type 101), Cellulose microcrystalline (Type 102), Crospovidone (Type A), Povidone (K25), Magnesium stearate.

Màng bao: AquaPolish P white 014.44 MS gồm: Hypromellose, Hydroxypropylcellulose, Talc, Triglyceride medium chain, Titanium dioxide.

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

Mô tả:

Etoricoxib Teva 60mg: Viên nén bao phim màu xanh đậm, tròn, có 2 mặt lồi, một mặt khắc “60” và mặt còn lại trơn.

Etoricoxib Teva 90mg: Viên nén bao phim màu trắng, tròn, có 2 mặt lồi, một mặt khắc “90” và mặt còn lại trơn.

3. CHỈ ĐỊNH

Điều trị các dấu hiệu và triệu chứng bệnh thoái hóa khớp (osteoarthritis-OA), viêm khớp dạng thấp (rheumatoid arthritis-RA), viêm cột sống dính khớp (ankylosing spondylitis-AS), các cơn đau cấp tính và các dấu hiệu viêm của viêm khớp gút cấp tính (acute gouty arthritis) ở người lớn và trẻ vị thành niên từ 16 tuổi trở lên.



Điều trị ngắn hạn các cơn đau vừa liên quan đến phẫu thuật răng ở người lớn và trẻ vị thành niên từ 16 tuổi trở lên.

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 mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Do nguy cơ trên tim mạch của etoricoxib có thể tăng theo liều và thời gian sử dụng thuốc, nên dùng thuốc ở thời gian ngắn nhất có thể và liều thấp nhất có tác dụng. Nhu cầu cần giảm triệu chứng và đáp ứng điều trị của bệnh nhân cần được đánh giá định kỳ, đặc biệt trên các bệnh nhân bị thoái hóa khớp.

Bệnh nhân cần dùng dạng bào chế thích hợp với liều chỉ định.

Thoái hóa khớp

Liều khuyến cáo là 30 mg x 1 lần/ngày. Ở một số bệnh nhân không đủ đạt tác dụng giảm triệu chứng, có thể tăng liều lên 60 mg x 1 lần/ngày. Nếu không có dấu hiệu tăng đáp ứng, cân nhắc lựa chọn phác đồ điều trị khác.

Viêm khớp dạng thấp

Liều khuyến cáo là 60 mg x 1 lần/ngày. Ở một số bệnh nhân không đủ đạt tác dụng giảm triệu chứng, có thể tăng liều lên 90 mg x 1 lần/ngày. Khi bệnh nhân ổn định trên lâm sàng, có thể giảm liều xuống 60 mg x 1 lần/ngày. Nếu không có dấu hiệu tăng đáp ứng, cân nhắc lựa chọn phác đồ điều trị khác.

Viêm cột sống dính khớp

Liều khuyến cáo là 60 mg x 1 lần/ngày. Ở một số bệnh nhân không đủ đạt tác dụng giảm triệu chứng, có thể tăng liều lên 90 mg x 1 lần/ngày. Khi bệnh nhân ổn định trên lâm sàng, có thể giảm liều xuống 60 mg x 1 lần/ngày. Nếu không có dấu hiệu tăng đáp ứng, cân nhắc lựa chọn phác đồ điều trị khác.

Các cơn đau cấp tính khác

Chỉ nên dùng etoricoxib trong giai đoạn có triệu chứng cấp tính, với thời gian điều trị tối đa là 8 ngày.

Viêm khớp gút cấp tính

Liều khuyến cáo là 120 mg (2 viên 60 mg) x 1 lần/ngày. Trong các thử nghiệm lâm sàng về viêm khớp gút cấp tính, chỉ dùng etoricoxib trong 8 ngày.

Đau sau phẫu thuật nha khoa

Liều khuyến cáo là 90 mg x 1 lần/ngày, dùng tối đa trong 3 ngày. Một số bệnh nhân có thể dùng thêm các thuốc giảm đau sau phẫu thuật khác ngoài etoricoxib trong suốt 3 ngày điều trị.

Các liều cao hơn liều khuyến cáo cho mỗi chỉ định trên 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 và viêm cột sống dính khớp không được vượt quá 90 mg mỗi ngày.

Liều dùng trong viêm khớp gút cấp tính không được vượt quá 120 mg ngày mỗi ngày, tối đa là 8 ngày điều trị.

Liều dùng trong đau cấp tính không được vượt quá 120 mg (2 viên 60 mg)/ngày.

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

Quần thể bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi

Không cần chỉnh liều ở người cao tuổi. Cũng như một số thuốc khác, nên thận trọng khi sử dụng thuốc trên người cao tuổi (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Suy gan

Bất kể chỉ định nào, 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), liều dùng không nên vượt quá 30 mg ngày 1 lần với bất kỳ chỉ định nào.

Cần thận trọng do kinh nghiệm sử dụng thuốc trên lâm sàng với các bệnh nhân suy gan trung bình còn hạn chế. Không có kinh nghiệm lâm sàng khi dùng thuốc ở bệnh nhân suy gan nặng (điểm số Child-Pugh ≥ 10); do đó chống chỉ định dùng thuốc trên đối tượng này.

Suy thận

Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinine ≥ 30 ml/phút. Chống chỉ định dùng thuốc trên bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút.

Trẻ em

Chống chỉ định dùng etoricoxib ở trẻ em dưới 16 tuổi.

Cách dùng

Dùng đường uống, có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn. Thời gian khởi phát tác dụng của thuốc có thể nhanh hơn khi uống không cùng với thức ăn. Nên cân nhắc trường hợp này khi cần phải giảm nhanh các triệu chứng của bệnh.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng Etoricoxib Teva trong các trường hợp sau:

- Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Loét dạ dày tá tràng hoạt động hoặc xuất huyết tiêu hóa.
- Các bệnh nhân bị co thắt phế quản, viêm mũi cấp tính, polyp mũi, phù mạch, nổi mề đay hoặc các phản ứng dị ứng sau khi dùng aspirin hoặc các thuốc NSAID khác bao gồm các chất ức chế COX-2 (cyclooxygenase-2).
- Phụ nữ có thai và cho con bú.
- Rối loạn chức năng gan nặng (albumin huyết thanh < 25 g/l hoặc điểm số Child-Pugh ≥ 10).
- Độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút.
- Trẻ em và vị thành niên < 16 tuổi.
- Bệnh viêm ruột.
- Suy tim sung huyết (NYHA II-IV).

- Bệnh nhân tăng huyết áp có huyết áp liên tục tăng cao > 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).

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Ảnh hưởng lên hệ tiêu hóa

Các biến chứng ở đường tiêu hóa trên (thủng, loét hoặc xuất huyết dạ dày), một số trường hợp trong số đó dẫn đến tử vong đã xảy ra trên các bệnh nhân điều trị với etoricoxib.

Thận trọng khi điều trị với các bệnh nhân có nguy cơ tiến triển các biến chứng trên đường tiêu hóa khi dùng NSAID; người cao tuổi; các bệnh nhân sử dụng đồng thời bất kỳ NSAID nào khác hoặc aspirin hoặc người có tiền sử bệnh tiêu hóa, ví dụ loét hoặc xuất huyết tiêu hóa.

Nguy cơ gặp tác dụng phụ trên đường tiêu hóa (loét dạ dày-ruột hoặc các biến chứng khác ở dạ dày-ruột) tăng thêm khi sử dụng đồng thời etoricoxib với aspirin (kể cả liều thấp). Sự khác biệt tương đối về độ an toàn trên đường tiêu hóa giữa phác đồ dùng các chất ức chế chọn lọc COX-2 + aspirin so với dùng các NSAID khác + aspirin hiện chưa được đánh giá đầy đủ trong các thử nghiệm lâm sàng dài hạn.

Ảnh hưởng lên tim mạch

Các thử nghiệm lâm sàng gợi ý rằng sử dụng các thuốc thuộc nhóm ức chế chọn lọc COX-2 có liên quan tới nguy cơ huyết khối tim mạch (đặc biệt nhồi máu cơ tim và đột quỵ) so với giả dược và một số NSAID khác. Do nguy cơ trên tim mạch của etoricoxib có thể tăng theo liều dùng và thời gian sử dụng, nên dùng thuốc trong thời gian ngắn nhất có thể và ở liều thấp nhất có tác dụng. Nhu cầu cần giảm triệu chứng và đáp ứng điều trị của bệnh nhân cần được đánh giá định kỳ, đặc biệt trên các bệnh nhân bị thoái hóa khớp.

Các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ nghiêm trọng như biến cố tim mạch (ví dụ tăng huyết áp, tăng lipid máu, đái tháo đường, hút thuốc) chỉ nên dùng etoricoxib sau khi cân nhắc kỹ càng.

Các chất ức chế chọn lọc COX-2 không thể thay thế cho aspirin trong dự phòng các bệnh huyết khối tim mạch do không có tác dụng chống kết tập tiểu cầu. Do đó, nên ngừng liệu pháp chống kết tập tiểu cầu trong thời gian dùng thuốc.

Nguy cơ huyết khối tim mạch

Các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), không phải aspirin, dùng đường toàn thân, có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối tim mạch, bao gồm cả nhồi máu cơ tim và đột quỵ, có thể dẫn đến tử vong. Nguy cơ này có thể xuất hiện sớm trong vài tuần đầu dùng thuốc và có thể tăng lên theo thời gian dùng thuốc. Nguy cơ huyết khối tim mạch được ghi nhận chủ yếu ở liều cao.

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

Để giảm thiểu nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi, cần sử dụng Etoricoxib Teva ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

Ảnh hưởng trên thận

Các prostaglandin sản xuất ở thận có thể có vai trò bù đắp sự duy trì tưới máu ở thận. Do đó, trong điều kiện giảm tưới máu ở thận, việc sử dụng etoricoxib có thể giảm sản xuất hình thành prostaglandin và giảm lưu lượng máu tới thận thứ phát, 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 này.

Nguy cơ giữ nước, phù và tăng huyết áp

Như các thuốc khác có tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin, tình trạng giữ nước, phù và tăng huyết áp cũng được ghi nhận ở vài bệnh nhân dùng etoricoxib. Tất cả các thuốc chống 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. Thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân có tiền sử suy tim, rối loạn chức năng thất trái, hoặc tăng huyết áp và các bệnh nhân đã bị phù trước đó do bất kỳ nguyên nhân nào khác. Nếu có bằng chứng lâm sàng về các tình trạng xấu này ở nhóm bệnh nhân trên, cần có biện pháp can thiệp thích hợp bao gồm cả ngừng etoricoxib.

Etoricoxib có thể liên quan làm tăng huyết áp thường xuyên và nghiêm trọng hơn các NSAID và các chất ức chế chọn lọc COX-2 khác, đặc biệt ở liều cao. Do đó, cần kiểm soát bệnh huyết áp trước khi điều trị với etoricoxib. Nên theo dõi huyết áp trong vòng 2 tuần sau khi điều trị và định kỳ sau đó. Nếu huyết áp tăng đáng kể, cần cân nhắc phác đồ điều trị thay thế.

Ảnh hưởng trên gan

Khoảng 1% bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng dùng etoricoxib 30, 60, và 90 mg mỗi ngày kéo dài đến 1 năm đã tăng alanine aminotransferase (ALT) và/hoặc aspartate aminotransferase (AST) (xấp xỉ ≥ 3 lần mức tối đa bình thường).

Bất cứ bệnh nhân nào có các triệu chứng và/hoặc dấu hiệu rối loạn chức năng gan, hoặc trên các đối tượng có kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường nên được theo dõi. Nếu có các dấu hiệu giảm chức năng gan hoặc kết quả xét nghiệm bất thường kéo dài (3 lần mức tối đa bình thường), nên ngừng etoricoxib.

Ảnh hưởng toàn thân

Trong suốt quá trình điều trị, nếu bất kỳ chức năng cơ quan nào của bệnh nhân bị suy giảm như miêu tả trên, cần có các biện pháp can thiệp thích hợp và nên cân nhắc ngừng điều trị etoricoxib. 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.

Cần thận trọng khi bắt đầu điều trị etoricoxib cho bệnh nhân bị mất nước. Phải bù nước cho bệnh nhân trước khi bắt đầu dùng etoricoxib.

Trong giám sát hậu mại, rất hiếm có các báo cáo về những phản ứng da nghiêm trọng, trong đó có vài phản ứng có thể gây tử vong, bao gồm viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc xảy ra khi dùng NSAIDs và một số chất ức chế chọn lọc COX-2 (xem *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Những bệnh nhân có nguy cơ cao nhất gặp các

phản ứng này sớm trong quá trình điều trị, trong đó phần lớn các trường hợp có phản ứng khởi phát trong tháng đầu điều trị. Đã có các báo cáo những phản ứng quá mẫn nặng (như phản ứng phản vệ và phù mạch) ở bệnh nhân dùng etoricoxib. Một số chất ức chế chọn lọc COX-2 có liên quan tới tăng nguy cơ bị các phản ứng trên da ở các bệnh nhân có tiền sử dị ứng với bất kỳ loại thuốc nào. Cần ngừng điều trị etoricoxib khi bắt đầu có biểu hiện phát ban ở da, các tổn thương niêm mạc hoặc bất kỳ dấu hiệu khác của phản ứng quá mẫn.

Etoricoxib có thể che đậy triệu chứng sốt và các dấu hiệu của viêm.

Cần thận trọng khi kê đơn etoricoxib cùng với warfarin hoặc các thuốc chống đông đường uống khác.

Không khuyến cáo sử dụng etoricoxib phối hợp với các thuốc khác để ức chế cyclooxygenase/tổng hợp prostaglandin ở phụ nữ có ý định mang thai.

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

Phụ nữ có thai

Chưa có dữ liệu trên lâm sàng về sử dụng etoricoxib trong thai kỳ. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính trên sinh sản. Nguy cơ tiềm ẩn trên người khi dùng etoricoxib trong thai kỳ hiện chưa được biết đến. Cũng như các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin khác, etoricoxib có thể gây dờ tử cung và đóng sớm ống động mạch trong những tháng cuối của thai kỳ. Chống chỉ định dùng etoricoxib trong thời gian mang thai. Nên một phụ nữ có thai trong quá trình điều trị, phải ngừng dùng etoricoxib.

Phụ nữ cho con bú

Không rõ liệu etoricoxib có bài tiết qua sữa người không. Đã có bằng chứng etoricoxib bài tiết qua sữa chuột mẹ. Phụ nữ sử dụng etoricoxib không nên cho con bú.

Sinh sản

Không khuyến cáo sử dụng etoricoxib với bất cứ thuốc nào khác để ức chế COX-2 ở phụ nữ có ý định mang thai.

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

Etoricoxib gây ảnh hưởng trung bình đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Những bệnh nhân bị hoa mắt, chóng mặt hoặc buồn ngủ khi đang dùng etoricoxib nên hạn chế lái xe hoặc vận hành máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác dược lực học

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

Các thuốc lợi tiểu, ức chế enzyme chuyển angiotensin (ACE) và thuốc đối kháng angiotensin II (AIIAs): NSAIDs có thể làm giảm tác dụng của các thuốc lợi tiểu và các thuốc điều trị tăng huyết áp khác. Ở một số bệnh nhân giảm chức năng thận (như bệnh nhân mất nước hoặc người cao tuổi suy giảm chức năng thận) đang dùng đồng thời một chất ức chế cyclo-oxygenase và một 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 này, đặc biệt ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần được bù nước đầy đủ và giám sát chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị phối hợp và theo dõi định kỳ sau đó.

Aspirin: Trong một nghiên cứu trên người khỏe mạnh, 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). Có thể dùng kết hợp etoricoxib cùng lúc với aspirin liều thấp để dự phòng bệnh tim mạch. Tuy nhiên, dùng aspirin liều thấp đồng thời với etoricoxib có thể làm tăng tỷ lệ loét đường tiêu hóa hoặc các biến chứng khác so với dùng đơn trị liệu etoricoxib. Không khuyến cáo dùng đồng thời etoricoxib và các mức liều aspirin cao hơn mức liều trên để dự phòng bệnh tim mạch hoặc với các NSAIDs khác.

Ciclosporin và tacrolimus: Mặc dù tương tác này chưa được nghiên cứu trên etoricoxib, sử dụng đồng thời ciclosporin hoặc tacrolimus với bất kỳ NSAIDs nào khác có thể làm tăng độc tính trên thận của ciclosporin và tacrolimus. Cần theo dõi chức năng thận khi dùng etoricoxib với một trong các thuốc trên.

Tương tác dược động học

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

Lithium: NSAIDs làm giảm thải trừ lithium qua thận và do đó làm tăng nồng độ lithium trong huyết tương. Trong trường hợp cần thiết, cần theo dõi chặt chẽ nồng độ lithium trong máu và hiệu chỉnh liều lithium khi dùng phối hợp và khi ngừng dùng NSAID.

Methotrexate: Có 2 thử nghiệm nghiên cứu tác động của etoricoxib liều 60, 90 hoặc 120 mg dùng ngày 1 lần trong 7 ngày ở bệnh nhân đang dùng methotrexate liều 7,5-20 mg tuần 1 lần để điều trị viêm đa khớp dạng thấp. Etoricoxib 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 một thử nghiệm, etoricoxib liều 120 mg không tác động, nhưng trong thử nghiệm còn lại, etoricoxib liều 120 mg làm tăng nồng độ methotrexate trong huyết tương đến 28% và làm giảm thanh thải methotrexate qua thận đến 13%. Nên giám sát khả năng gây độc liên quan đến methotrexate khi dùng etoricoxib và trị liệu methotrexate cùng lúc.

Thuốc tránh thai đường uống: Dùng đồng thời etoricoxib 60 mg với thuốc tránh thai đường uống chứa 35 mcg ethinyl estradiol (EE) và 0,5-1 mg norethindrone trong 21 ngày đã làm tăng AUC_{0-24 giờ} của ethinyl estradiol ở trạng thái bền vững đến 37%. Dùng etoricoxib 120mg và một thuốc tránh thai đường uống cùng lúc hoặc cách 12 giờ làm tăng AUC_{0-24 giờ} của ethinyl estradiol ở trạng thái bền vững đã tăng đến 50-60%. Cần tính đến sự gia tăng nồng độ ethinyl estradiol khi chọn lựa loại thuốc tránh thai đường uống dùng chung với etoricoxib. Tăng lượng tiếp xúc ethinyl estradiol có thể làm tăng tỷ lệ các tác dụng bất lợi có liên quan tới dùng các thuốc tránh thai đường uống (như các biến cố huyết khối tắc tĩnh mạch ở phụ nữ có nguy cơ).

Liệu pháp thay thế hormon: Dùng đồng thời etoricoxib 120 mg dùng cùng với liệu pháp thay thế hormon chứa các estrogen liên hợp (0,625 mg PREMARINTM) trong 28 ngày, đã làm tăng AUC_{0-24 giờ} trung bình ở trạng thái bền vững của estrone không liên hợp (41%), equilin (76%), và 17- β -estradiol (22%). Tác động của các liều etoricoxib khuyến cáo (30, 60, và 90 mg) dùng kéo dài chưa được nghiên cứu. Tác động của etoricoxib 120 mg lên nồng độ (AUC_{0-24 giờ}) của 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 etoricoxib. Nên tính đến sự gia tăng nồng độ các estrogen khi chọn liệu pháp thay thế hormon sau mãn kinh để dùng với etoricoxib do gia tăng nồng độ estrogen có thể làm tăng nguy cơ gặp các tác dụng phụ khi dùng liệu pháp thay thế hormon.

Prednisone/prednisolone: Trong các nghiên cứu về tương tác thuốc-thuốc, etoricoxib không có các tác động quan trọng trên lâm sàng lên dược động học của prednisone/prednisolone.

Digoxin: Sử dụng etoricoxib 120 mg ngày 1 lần trong 10 ngày trên người khỏe mạnh không làm thay đổi nồng độ AUC_{0-24 giờ} ở trạng thái ổn định trong huyết tương hoặc thải trừ qua thận của digoxin. C_{max} của digoxin tăng xấp xỉ 33%. Sự tăng này thường không nghiêm trọng với phần lớn các bệnh nhân. Tuy nhiên, các bệnh nhân có nguy cơ cao nhiễm độc tính của digoxin cần được theo dõi khi sử dụng đồng thời digoxin và etoricoxib.

Ảnh hưởng của etoricoxib lên các chất chuyển hóa qua sulfotransferase

Etoricoxib là một chất ức chế hoạt động của sulfotransferase ở người, đặc biệt là SULT1E1, và đã được chứng minh là làm tăng nồng độ trong huyết thanh của ethinyl estradiol. Mặc dù hiểu biết về tác dụng của các sulfotransferase hiện còn hạn chế và hậu quả để lại 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 đường uống và minoxidil).

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

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

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

Con đường chuyển hóa chính của etoricoxib phụ thuộc vào các enzyme 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 chưa được nghiên cứu *in vivo*.

Ketoconazole: Sử dụng ketoconazole, một chất ức chế mạnh CYP3A4 với liều 400 mg mỗi ngày một lần trong 11 ngày trên những người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy không có bất kỳ tác dụng đáng kể nào trên lâm sàng đối với dược động học một liều 60 mg etoricoxib (tăng 43% AUC).

Voriconazole và miconazole: Sử dụng đồng thời voriconazole đường uống hoặc gel miconazole bôi tại chỗ ở miệng, là các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh với etoricoxib làm tăng nhẹ mức độ tiếp xúc với etoricoxib, nhưng không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

Rifampicin: Phối hợp etoricoxib với rifampicin, một chất gây cảm ứng mạnh của enzyme 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 đến việc tăng liều, nhưng liều etoricoxib lớn hơn liều được khuyến cáo cho mỗi chỉ định đã không được nghiên cứu kết hợp với rifampicin và do đó không được khuyến cáo (xem mục *Cách dùng, liều dùng*).

Các antacid: Các thuốc antacid không ảnh hưởng đến dược động học của etoricoxib ở mức độ đáng kể trên lâm sàng.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt thông tin an toàn

Trong các thử nghiệm lâm sàng, etoricoxib được đánh giá trên 9295 bệnh nhân, bao gồm 6757 bệnh nhân thoái hóa khớp, viêm khớp dạng thấp, đau thắt lưng mạn tính hoặc viêm cột sống dính khớp (khoảng 600 bệnh nhân bị thoái hóa khớp hoặc viêm khớp dạng thấp đã điều trị được 1 năm hoặc lâu hơn).

Trong các thử nghiệm lâm sàng, thông tin về tác dụng không mong muốn là tương tự giữa các bệnh nhân bị thoái hóa khớp hoặc viêm khớp dạng thấp được điều trị với etoricoxib trong 1 năm hoặc lâu hơn.

Trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh viêm khớp gút cấp, bệnh nhân dùng etoricoxib 120 mg ngày 1 lần trong 8 ngày. Các tác dụng không mong muốn trong nghiên cứu này tương tự với dữ liệu được báo cáo từ các nghiên cứu kết hợp bệnh thoái hóa khớp, viêm khớp dạng thấp và đau thắt lưng mạn tính.

Trong một chương trình đánh giá tiêu chí đầu ra là tính an toàn trên tim mạch, lấy dữ liệu phân tích gộp từ 3 thử nghiệm có đối chứng, có 17.412 bệnh nhân mắc thoái hóa khớp hoặc viêm khớp dạng thấp được điều trị với etoricoxib (60 mg hoặc 90 mg) với khoảng thời gian trung bình là 18 tháng. Dữ liệu an toàn của chương trình này được trình bày trong mục *Đặc tính dược lực học*.

Trong các thử nghiệm lâm sàng trên 614 bệnh nhân bị đau cấp tính sau khi phẫu thuật răng được dùng etoricoxib (90 mg hoặc 120 mg), các tác dụng không mong muốn trong nghiên cứu này tương tự với dữ liệu được báo cáo từ các nghiên cứu kết hợp bệnh thoái hóa khớp, viêm khớp dạng thấp và đau thắt lưng mạn tính.

Bảng tóm tắt các phản ứng có hại được phân nhóm theo hệ cơ quan và tần suất gặp phải: *rất thường gặp* ($ADR \geq 1/10$), *thường gặp* ($1/100 \leq ADR < 1/10$), *ít gặp* ($1/1000 \leq ADR < 1/100$), *hiếm gặp* ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$), *rất hiếm gặp* ($ADR < 1/10000$) và *chưa rõ* (không thể ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

Các tác dụng không mong muốn sau đây được báo cáo với tỷ lệ mắc cao hơn so với giả được trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân bị thoái hóa khớp, viêm khớp dạng thấp, đau thắt

lưng mạn tính hoặc viêm cột sống dính khớp được điều trị bằng etoricoxib 30 mg, 60 mg hoặc 90 mg cho tới liều khuyến cáo trong tối đa 12 tuần; trong các nghiên cứu của chương trình MEDAL kéo dài tới 3,5 năm; trong các nghiên cứu đau cấp tính ngắn hạn kéo dài tới 7 ngày hoặc chương trình giám sát hậu mãi (xem bảng 1).

Bảng 1:

Hệ cơ quan	Phản ứng có hại	Tần suất
Nhiễm khuẩn và nhiễm kí sinh trùng	Viêm xương ổ răng	Thường gặp
	Viêm dạ dày ruột, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, nhiễm khuẩn tiết niệu	Ít gặp
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thiếu máu (chủ yếu có liên quan tới xuất huyết tiêu hóa), giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu	Ít gặp
Rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn [†] ¹⁵	Ít gặp
	Phù mạch/phản vệ/phản ứng phản vệ bao gồm sốc [†]	Hiếm gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Phù/giữ nước	Thường gặp
	Giảm hoặc tăng cảm giác thèm ăn, tăng cân	Ít gặp
Rối loạn tâm thần	Lo âu, trầm cảm, suy giảm trí tuệ, ảo giác [†]	Ít gặp
	Nhầm lẫn [†] , bồn chồn [†]	Hiếm gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Chóng mặt, đau đầu	Thường gặp
	Chứng khó đọc, mất ngủ, bệnh dị cảm/giảm cảm giác, buồn ngủ	Ít gặp
Rối loạn mắt	Nhìn mờ, viêm kết mạc	Ít gặp
Rối loạn tai và mê đạo	Ủ tai, chóng mặt	Ít gặp
Rối loạn tim	Đánh trống ngực, loạn nhịp tim	Thường gặp
	Rung nhĩ, nhịp tim nhanh [†] , suy tim sung huyết, thay đổi không đặc hiệu trên điện tim đồ (ECG), đau thắt ngực [†] , nhồi máu cơ tim [§]	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 máu	Ít gặp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Có 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 acid, tiêu chảy, khó tiêu/khó chịu vùng thượng vị, buồn nôn, nôn, viêm thực quản, loét miệng	Thường gặp
	Trướng bụng, thay đổi nhu động ruột, khô miệng, loét dạ dày tá tràng, loét dạ dày bao gồm thủng và xuất huyết đường tiêu hóa, hội chứng ruột kích thích, viêm tụy	Ít gặp
Rối loạn gan mật	Tăng ALT, tăng AST	Thường gặp
	Viêm gan [†]	Hiếm gặp

	Suy gan [†] , vàng da [†]	Hiếm gặp [†]
Rối loạn da và mô dưới da	Vết bầm tụ máu	Thường gặp
	Phù mắt, ngứa, nổi mẩn, ban đỏ [‡] , nổi mào đay [‡]	Ít gặp
	Hội chứng Steven-Johnson [‡] , hội chứng hoại tử thượng bì nhiễm độc [‡] , ban đỏ nhiễm sắc cố định [‡]	Hiếm gặp [†]
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Chuột rút/co thắt cơ bắp, đau cơ/cứng cơ	Ít gặp
Rối loạn thận và tiết niệu	Protein niệu, tăng creatinine huyết thanh, suy thận/suy giảm chức năng thận [†]	Ít gặp
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	Suy nhược/mệt mỏi, bệnh giống cúm	Thường gặp
	Đau ngực	Ít gặp
Qua xét nghiệm	Tăng nitrogen ure máu, tăng creatine phosphokinase, tăng kali máu, tăng acid uric	Ít gặp
	Giảm natri máu	Hiếm gặp

[†]Các phản ứng này được phát hiện qua các giám sát hậu mãi. Tần suất báo cáo được ước tính dựa trên tần suất cao nhất ghi nhận được từ dữ liệu phân tích gộp trong thử nghiệm lâm sàng với chỉ định và liều được phê duyệt.

[‡]Tần suất "Hiếm gặp" được xác định theo tờ tóm tắt sản phẩm trên cơ sở giới hạn trên ước tính của khoảng tin cậy 95% cho 0 biến cố từ các bệnh nhân được điều trị etoricoxib trong phân tích gộp dữ liệu về liều và chỉ định của thử nghiệm pha III (n=15.750)

[§]Quá mẫn bao gồm các thuật ngữ "dị ứng", "dị ứng thuốc", "mẫn cảm thuốc", "mẫn cảm", "mẫn cảm 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 đối chứng, các thuốc ức chế chọn lọc COX-2 có liên quan đến việc tăng nguy cơ gặp biến cố động mạch huyết khối nghiêm trọng, bao gồm nhồi máu cơ tim và đột quỵ. Mức tăng rủi ro tuyệt đối của các biến cố này không có khả năng vượt quá 1% mỗi năm dựa trên dữ liệu hiện có (Ít gặp).

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên được báo cáo có liên quan tới sử dụng NSAID và không loại trừ khả năng do etoricoxib: độc tính trên thận bao gồm viêm thận và hội chứng thận hư.

Nguy cơ huyết khối tim mạch

Xem thêm phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

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

Xử trí

Trong trường hợp quá liều, nên áp dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ thường quy, 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.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: M01AH05

Cơ chế tác dụng

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

Trong tất cả các nghiên cứu dược lâm sàng, etoricoxib có tác dụng ức chế COX-2 phụ thuộc vào liều sử dụng mà không ức chế COX-1 khi dùng liều lên đến 150 mg mỗi ngày.

Cyclo-oxygenase chịu trách nhiệm tổng hợp prostaglandin. Đã xác định được 2 đồng dạng là COX-1 và COX-2. COX-2 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 đau, viêm và sốt. COX-2 cũng liên quan đến rụng trứng, làm tổ của trứng và đóng ống động mạch, điều hòa chức năng thận và chức năng hệ thần kinh trung ương (cảm ứng sốt, nhận thức đau và chức năng nhận thức). Nó cũng có thể đóng một vai trò trong chữa lành vết loét. COX-2 đã được xác định trong các mô xung quanh ổ loét dạ dày ở người nhưng sự liên quan của nó với việc chữa lành vết loét chưa được thiết lập.

Hiệu quả và an toàn trên lâm sàng

Hiệu quả

Ở những bệnh nhân bị thoái hóa khớp, sử dụng etoricoxib 60 mg x 1 lần/ngày giúp cải thiện đáng kể cơn đau và tình trạng bệnh của bệnh nhân. Những hiệu quả lâm sàng này quan sát được sớm từ ngày thứ 2 dùng thuốc và duy trì cho tới 52 tuần. Các nghiên cứu dùng etoricoxib 30mg x 2 lần/ngày đã chứng minh được hiệu quả vượt trội so với giả dược sau 12 tuần điều trị (sử dụng đánh giá tương đương với các nghiên cứu trên). Trong khoảng liều nghiên cứu, etoricoxib 60 mg được chứng minh giúp cải thiện đáng kể hơn so với liều 30 mg ở cả 3 tiêu chí chính sau 6 tuần điều trị. Liều 30 mg chưa được nghiên cứu trong các trường hợp thoái hóa khớp ở tay.

Ở những bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp, sử dụng etoricoxib 60 mg và 90 mg mỗi ngày một lần đều mang lại sự cải thiện đáng kể về đau, viêm và vận động. Trong các nghiên cứu đánh giá liều 60 mg và 90 mg, những tác dụng có lợi này được duy trì trong thời gian điều trị 12 tuần. Trong một nghiên cứu đánh giá liều 60 mg so với liều 90 mg, etoricoxib 60 mg mỗi ngày một lần và 90 mg mỗi ngày một lần đều hiệu quả hơn giả dược. Liều 90 mg vượt trội hơn so với liều 60 mg trong chương trình đánh giá toàn cầu về tình trạng đau của bệnh nhân (*Patient Global Assessment of Pain*) (thang điểm đánh giá bằng mắt thường 0-100mm), với sự cải thiện trung bình -2,71 mm [khoảng tin cậy 95%: (-4,98 mm), (-0,45 mm)].

Ở những bệnh nhân bị viêm khớp do gút cấp tính, sử dụng etoricoxib 120 mg mỗi ngày một lần trong thời gian điều trị 8 ngày giúp giảm đau khớp vừa đến nặng và viêm tương đương với

indomethacin 50 mg ba lần mỗi ngày. Hiệu quả giảm đau được quan sát sớm nhất là bốn giờ sau khi bắt đầu điều trị.

Ở những bệnh nhân bị viêm cột sống dính khớp, sử dụng etoricoxib 90 mg mỗi ngày một lần giúp cải thiện đáng kể về đau cột sống, viêm, cứng khớp và hoạt động chức năng. Hiệu quả lâm sàng của etoricoxib được quan sát ngay từ ngày thứ hai sau khi bắt đầu điều trị và được duy trì trong suốt thời gian điều trị 52 tuần. Trong một nghiên cứu thứ hai đánh giá liều 60 mg so với liều 90 mg, sử dụng etoricoxib 60 mg và 90 mg mỗi ngày được chứng minh có hiệu quả tương tự so với naproxen 1000 mg mỗi ngày. Trong số những người không đáp ứng đủ với 60 mg mỗi ngày trong 6 tuần, việc tăng liều tới 90 mg mỗi ngày giúp cải thiện điểm số cường độ đau cột sống (thang điểm đánh giá bằng mắt thường 0-100mm) so với tiếp tục dùng liều 60 mg mỗi ngày, với sự cải thiện trung bình -2,70 mm [khoảng tin cậy 95%: (-4,88 mm), (-0,52 mm)].

Trong một nghiên cứu lâm sàng đánh giá đau răng sau phẫu thuật, etoricoxib 90 mg được dùng một lần mỗi ngày trong tối đa ba ngày. Trong nhóm bệnh nhân bị đau mức độ vừa ở thời điểm ban đầu, etoricoxib 90 mg đã chứng minh được tác dụng giảm đau tương tự như ibuprofen 600 mg (16,11 so với 16,39; $P = 0,722$) và lớn hơn so với paracetamol/codeine 600 mg/60 mg (11,00; $P < 0,001$) và giả dược (6,84; $P < 0,001$), kết quả được đo bằng tổng điểm giảm đau trong 6 giờ đầu (TOPAR6). Tỷ lệ bệnh nhân báo cáo sử dụng thuốc cứu hộ trong 24 giờ đầu dùng thuốc là 40,8% cho etoricoxib 90 mg, 25,5% cho ibuprofen 600 mg mỗi 6 giờ và 46,7% cho paracetamol/codeine 600 mg/60 mg mỗi 6 giờ so với 76,2% cho giả dược. Trong nghiên cứu này, thời gian trung bình khởi phát tác dụng (có thể cảm giác được cơn đau giảm đi) của etoricoxib liều 90mg là 28 phút sau khi dùng thuốc.

An toàn

Chương trình đa quốc gia về sử dụng etoricoxib và diclofenac trong điều trị viêm khớp dài hạn (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) Programme)

Chương trình MEDAL là chương trình kết quả an toàn tim mạch (CV) được thiết kế theo từ dữ liệu được gộp từ ba thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên, mù đôi có đối chứng gồm: MEDAL, EDGE II và EDGE.

Nghiên cứu MEDAL, là nghiên cứu hướng đến tiêu chí đầu ra là kết quả trên tim mạch đánh giá từ 17.804 bệnh nhân mắc thoái hóa khớp và 5700 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được điều trị bằng etoricoxib 60 (thoái hóa khớp) hoặc 90 mg (thoái hóa khớp và viêm khớp dạng thấp) hoặc diclofenac 150 mg mỗi ngày trong thời gian trung bình là 20,3 tháng (tối đa 42,3 tháng, trung vị 21,3 tháng). Trong thử nghiệm này, chỉ những tác dụng phụ nghiêm trọng và ngừng thuốc do bất kỳ tác dụng phụ nào được ghi lại.

Các nghiên cứu EDGE và EDGE II đã so sánh khả năng dung nạp qua đường tiêu hóa của etoricoxib so với diclofenac. Nghiên cứu EDGE bao gồm 7111 bệnh nhân thoái hóa khớp được điều trị với liều etoricoxib 90 mg mỗi ngày (gấp 1,5 lần liều khuyến cáo cho thoái hóa khớp) hoặc diclofenac 150 mg mỗi ngày trong thời gian trung bình 9,1 tháng (tối đa 16,6 tháng, trung vị 11,4 tháng). Nghiên cứu EDGE II bao gồm 4086 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được điều trị bằng etoricoxib 90 mg mỗi ngày hoặc diclofenac 150 mg mỗi ngày trong khoảng thời gian trung bình là 19,2 tháng (tối đa 33,1 tháng, trung vị 24 tháng).

Trong chương trình phân tích gộp MEDAL, 34.701 bệnh nhân mắc thoái hóa khớp hoặc viêm khớp dạng thấp được điều trị trong thời gian trung bình là 17,9 tháng (tối đa 42,3 tháng, trung vị 16,3 tháng) với khoảng 12.800 bệnh nhân được điều trị trong hơn 24 tháng. Bệnh nhân tham gia chương trình có một loạt các yếu tố nguy cơ về tim mạch và đường tiêu hóa ở thời điểm ban đầu. Bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim gần đây, ghép động mạch vành hoặc can thiệp mạch vành qua da trong vòng 6 tháng trước khi tham gia đã được loại trừ. Sử dụng các thuốc tiêu hóa và aspirin liều thấp được phép tham gia nghiên cứu.

An toàn chung

Không có sự khác biệt đáng kể giữa etoricoxib và diclofenac về tỷ lệ biến cố huyết khối tim mạch. Các tác dụng phụ ở tim được quan sát thường xuyên hơn với etoricoxib so với diclofenac và tác dụng này phụ thuộc vào liều dùng (xem kết quả cụ thể dưới đây). Các tác dụng phụ ở đường tiêu hóa và gan được quan sát thường xuyên hơn với diclofenac so với etoricoxib. Tỷ lệ tác dụng phụ trong nghiên cứu EDGE và EDGE II và các tác dụng phụ được coi là nghiêm trọng hoặc dẫn đến ngừng thuốc trong nghiên cứu MEDAL cao hơn ở etoricoxib so với diclofenac.

Kết quả an toàn trên tim mạch

Dữ liệu về tỷ lệ các tác dụng phụ nghiêm trọng về tim mạch được xác nhận (bao gồm các biến cố tim, mạch máu và mạch ngoại vi) so sánh giữa etoricoxib và diclofenac được tóm tắt trong bảng dưới đây. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ biến cố huyết khối giữa etoricoxib và diclofenac trên tất cả các phân nhóm được phân tích bao gồm các loại bệnh nhân trong một loạt nguy cơ tim mạch nền. Khi được xem xét riêng biệt, nguy cơ tương đối của các tác dụng phụ nghiêm trọng về huyết khối tim mạch khi dùng etoricoxib 60 mg hoặc 90 mg so với diclofenac 150 mg là tương tự nhau.

Bảng 2: Tỷ lệ biến cố huyết khối trên tim mạch (dữ liệu phân tích gộp từ chương trình MEDAL)			
	Etoricoxib (N=16.819) 25.836 bệnh nhân- năm	Diclofenac (N=16.483) 24.766 bệnh nhân- năm	So sánh giữa 2 phác đồ điều trị
	Tỷ lệ[†] (95% CI)	Tỷ lệ[†] (95% CI)	Nguy cơ tương đối (95% CI)
1,24 (1,11 – 1,38)			
Theo đề cương nghiên cứu		1,30 (1,17 – 1,45)	0,95 (0,81 – 1,11)
Theo dự định điều trị	1,25 (1,14 – 1,36)	1,19 (1,08 – 1,30)	1,05 (0,93 – 1,19)
Các biến cố tim mạch được xác nhận			
Theo đề cương nghiên cứu	0,71 (0,61 – 0,82)	0,78 (0,68 – 0,90)	0,90 (0,74 – 1,10)
Theo dự định điều trị	0,69 (0,61 – 0,78)	0,70 (0,62 – 0,79)	0,99 (0,84 – 1,17)
Các biến cố mạch máu não được xác nhận			
Theo đề cương nghiên cứu	0,34 (0,28 – 0,42)	0,32 (0,25 – 0,40)	1,08 (0,80 – 1,46)
Theo dự định điều trị	0,33 (0,28 – 0,39)	0,29 (0,24 – 0,35)	1,12 (0,87 – 1,44)
Các biến cố mạch ngoại vi được xác nhận			

Theo đề cương nghiên cứu	0,20 (0,15 - 0,27)	0,22 (0,17 - 0,29)	0,92 (0,63 - 1,35)
Theo dự định điều trị	0,24 (0,20 - 0,30)	0,23 (0,18 - 0,28)	1,08 (0,81 - 1,44)
[†] Biến cố mỗi 100 bệnh nhân-năm; CI: Confidential interval – Khoảng tin cậy N = Tổng số bệnh nhân bao gồm quần thể theo đề cương nghiên cứu Phân tích theo đề cương nghiên cứu: tất cả các biến cố trong thời gian điều trị hoặc trong 14 ngày sau khi ngừng thuốc (ngoại trừ: bệnh nhân dùng < 75% lượng thuốc dùng hoặc không sử dụng NSAID > 10% thời gian điều trị). Phân tích theo dự định điều trị: Tất cả các biến cố được xác nhận cho tới cuối thời điểm nghiên cứu (bao gồm các bệnh nhân không sử dụng thuốc nghiên cứu do ngừng điều trị). Tổng số bệnh nhân được ngẫu nhiên, n = 17.412 với nhóm etoricoxib và 17.289 với nhóm diclofenac.			

Từ vong do nguyên nhân tim mạch, cũng như từ vong do mọi nguyên nhân, là tương tự giữa 2 nhóm dùng etoricoxib và diclofenac.

Biến cố trên tim-thận

Khoảng 50% bệnh nhân tham gia nghiên cứu MEDAL có tiền sử tăng huyết áp lúc ban đầu. Trong nghiên cứu, tỷ lệ ngừng thuốc do tác dụng phụ liên quan đến tăng huyết áp cao hơn đáng kể có ý nghĩa thống kê ở nhóm etoricoxib so với diclofenac. Tỷ lệ mắc các tác dụng phụ suy tim sung huyết (ngừng thuốc và các biến cố nghiêm trọng) xảy ra với tỷ lệ tương tự ở nhóm etoricoxib 60 mg so với diclofenac 150 mg nhưng cao hơn ở nhóm etoricoxib 90 mg so với diclofenac 150 mg (có ý nghĩa thống kê đối với 90 mg etoricoxib diclofenac trong nghiên cứu thuần tập MEDAL về thoái hóa khớp). Tỷ lệ mắc các tác dụng phụ suy tim sung huyết đã được xác nhận (các sự kiện nghiêm trọng và phải nhập viện hoặc đến khoa cấp cứu) không cao hơn đáng kể ở nhóm etoricoxib so với diclofenac 150 mg, và tác dụng này phụ thuộc vào liều. Tỷ lệ ngừng thuốc do tác dụng phụ liên quan đến phù nề cao hơn ở nhóm etoricoxib so với diclofenac 150 mg, và tác dụng này phụ thuộc vào liều (có ý nghĩa thống kê đối với etoricoxib 90 mg, nhưng không phải với etoricoxib 60 mg).

Các biến cố trên tim-thận của 2 nghiên cứu EDGE và EDGE II thống nhất với những kết quả được miêu tả trong nghiên cứu MEDAL.

Trong các nghiên cứu riêng lẻ của chương trình MEDAL, đối với etoricoxib (60 mg hoặc 90 mg), tỷ lệ ngừng thuốc tuyệt đối ở bất kỳ nhóm điều trị nào lên tới 2,6% đối với tăng huyết áp, lên tới 1,9% đối với phù nề và lên tới 1,1% đối với suy tim sung huyết, tỷ lệ ngừng thuốc cao hơn quan sát được ở nhóm etoricoxib 90 mg so với etoricoxib 60 mg.

Chương trình MEDAL - Kết quả dung nạp trên đường tiêu hóa:

Tỷ lệ ngừng điều trị thấp hơn đáng kể đối với bất kỳ tình trạng lâm sàng nào (ví dụ, chứng khó tiêu, đau bụng, loét), các biến cố bất lợi trên tiêu hóa đã ghi nhận được ở nhóm etoricoxib so với diclofenac trong mỗi nghiên cứu 3 thành phần của chương trình MEDAL. Tỷ lệ ngừng thuốc do các tác dụng phụ trên tiêu hóa đánh giá mỗi 100 bệnh nhân-năm trong toàn bộ thời gian nghiên cứu như sau: 3,23 đối với etoricoxib và 4,96 đối với diclofenac trong nghiên cứu MEDAL; 9,12 với etoricoxib và 12,28 với diclofenac trong nghiên cứu EDGE; và 3,71 với etoricoxib và 4,81 với diclofenac trong nghiên cứu EDGE II.

Chương trình MEDAL - Dữ liệu an toàn trên đường tiêu hóa:



Các biến cố ở đường tiêu hóa trên nói chung được xác định là thủng, loét và xuất huyết dạ dày. Tập hợp các biến cố ở đường tiêu hóa trên được coi là phức tạp bao gồm thủng, tắc nghẽn và biến chứng xuất huyết; tập hợp các biến cố ở đường tiêu hóa trên được coi là không có biến chứng bao gồm xuất huyết không biến chứng và loét không biến chứng. Một tỷ lệ thấp hơn đáng kể của các biến cố ở đường tiêu hóa trên đã được quan sát thấy ở nhóm etoricoxib so với diclofenac. Không có sự khác biệt đáng kể giữa etoricoxib và diclofenac về tỷ lệ các biến cố nghiêm trọng. Đối với tập hợp các biến cố xuất huyết tiêu hóa trên (kết hợp phức tạp và không biến chứng), không có sự khác biệt đáng kể giữa etoricoxib và diclofenac. Lợi ích ở đường tiêu hóa trên ở nhóm etoricoxib so với diclofenac là khác biệt không có ý nghĩa thống kê ở bệnh nhân dùng aspirin liều thấp đồng thời (khoảng 33% bệnh nhân).

Tỷ lệ mỗi 100 bệnh nhân-năm được xác nhận có mắc các biến cố bất lợi ở đường tiêu hóa trên có biến chứng và không biến chứng (thủng, loét và xuất huyết) là 0,67 (95% CI: 0,50 - 0,77) với etoricoxib và 0,97 (95% CI: 0,85 - 1,10) với diclofenac, nguy cơ tương đối là 0,69 (95% CI: 0,57 - 0,83).

Tỷ lệ các biến cố bất lợi ở đường tiêu hóa trên được xác nhận ở bệnh nhân cao tuổi đã được đánh giá và mức giảm lớn nhất được ghi nhận ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi (1,35 [95% CI: 0,94 - 1,87] so với 2,78 [95% CI: 2,14 - 3,56] biến cố cho mỗi 100 bệnh nhân-năm tương ứng ở hai nhóm etoricoxib và diclofenac).

Tỷ lệ các biến cố lâm sàng ở đường tiêu hóa dưới được xác nhận (vết thủng ruột to hoặc nhỏ, tắc nghẽn hoặc xuất huyết) không khác biệt đáng kể giữa etoricoxib và diclofenac.

Chương trình MEDAL - Dữ liệu an toàn trên gan mật:

Etoricoxib có liên quan đến tỷ lệ ngừng thuốc thấp hơn đáng kể do các tác dụng bất lợi liên quan đến gan so với diclofenac. Trong chương trình phân tích gộp MEDAL, có 0,3% bệnh nhân dùng etoricoxib và 2,7% bệnh nhân dùng diclofenac đã ngừng sử dụng do các tác dụng bất lợi liên quan đến gan. Tỷ lệ mỗi 100 bệnh nhân-năm là 0,22 trên etoricoxib và 1,84 đối với diclofenac (giá trị p là $<0,001$ khi so sánh etoricoxib với diclofenac). Tuy nhiên, hầu hết các tác dụng phụ trên gan trong chương trình MEDAL là không nghiêm trọng.

Dữ liệu an toàn bổ sung về huyết khối tim mạch

Trong các nghiên cứu lâm sàng ngoại trừ các nghiên cứu thuộc chương trình MEDAL, khoảng 3100 bệnh nhân được điều trị bằng etoricoxib ≥ 60 mg mỗi ngày trong 12 tuần hoặc lâu hơn. Không có sự khác biệt rõ rệt về tỷ lệ các biến cố huyết khối tim mạch nghiêm trọng được xác nhận giữa các bệnh nhân dùng etoricoxib ≥ 60 mg, giả dược hoặc NSAID không phải naproxen. Tuy nhiên, tỷ lệ của các biến cố này cao hơn ở nhóm dùng etoricoxib so với nhóm dùng naproxen 500 mg hai lần mỗi ngày. Sự khác biệt về hoạt tính chống kết tập tiểu cầu giữa một số NSAID ức chế COX-1 và thuốc ức chế COX-2 chọn lọc có thể có ý nghĩa lâm sàng với những bệnh nhân có nguy cơ bị huyết khối tắc mạch. Các chất ức chế COX-2 chọn lọc làm giảm sự hình thành prostacyclin toàn thân (và do đó có thể là nội mô) mà không ảnh hưởng đến thromboxane tiểu cầu. Ảnh hưởng đến lâm sàng của những tác động này hiện chưa được thiết lập.

Dữ liệu an toàn bổ sung trên đường tiêu hóa

Trong hai nghiên cứu nội soi, mù đôi kéo dài 12 tuần, tỷ lệ tích lũy của loét dạ dày-tá tràng thấp hơn đáng kể ở những bệnh nhân được điều trị bằng etoricoxib 120 mg mỗi ngày một lần so với những bệnh nhân được điều trị bằng naproxen 500 mg hai lần mỗi ngày hoặc ibuprofen 800 mg ba lần mỗi ngày. Etoricoxib có tỷ lệ loét cao hơn so với giả dược.

Nghiên cứu về chức năng thận ở người cao tuổi

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược, song song nhằm đánh giá hiệu quả của 15 ngày điều trị với etoricoxib (90 mg), celecoxib (200 mg 2 lần/ngày), naproxen (500 mg 2 lần/ngày) và giả dược qua các thông số: lượng natri bài tiết qua nước tiểu, huyết áp và các thông số chức năng thận khác ở các đối tượng từ 60-85 tuổi trong chế độ ăn chứa natri 200 mEq/ngày. Etoricoxib, celecoxib và naproxen có tác dụng tương tự về lượng natri bài tiết qua nước tiểu trong 2 tuần điều trị. Tất cả các đối chứng cho thấy sự gia tăng so với giả dược liên quan đến huyết áp tâm thu; tuy nhiên, etoricoxib có liên quan đến sự gia tăng đáng kể có ý nghĩa thống kê vào ngày 14 khi so sánh celecoxib và naproxen (thay đổi trung bình từ ban đầu đối với huyết áp tâm thu: etoricoxib 7,7 mmHg, celecoxib 2,4 mmHg, naproxen 3,6 mmHg).

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Etoricoxib được hấp thu tốt qua đường uống. Sinh khả dụng tuyệt đối là khoảng 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 sau gần 1 giờ (T_{max}) sau khi đối tượng người lớn uống thuốc lúc bụng đói. Trung bình nhân của diện tích dưới đường cong ($AUC_{0-24 \text{ giờ}}$) là 37,8 mcg.giờ/mL. Dược động học của etoricoxib tuyến tính với phạm vi liều dùng trên lâm sàng.

Dùng thuốc cùng với bữa ăn (giàu chất béo) không gây ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng lên mức độ của etoricoxib sau khi uống 1 liều etoricoxib 120 mg. Tốc độ hấp thu bị ảnh hưởng, gây giảm 36% C_{max} và T_{max} tăng 2 giờ. Các dữ liệu này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng. Trong các thử nghiệm lâm sàng, etoricoxib được dùng không phân biệt có cùng với thức ăn hay không.

Phân bố

Khoảng 92% liều etoricoxib liên kết với protein huyết tương người khi dùng trong phạm vi nồng độ 0,05-5 mcg/mL. Thể tích phân bố ở trạng thái bền vững (V_{dss}) là khoảng 120 lít ở người.

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

Chuyển hóa

Etoricoxib được chuyển hóa mạnh 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.

Quần thể bệnh nhân đặc biệt

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

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

Suy gan: Ở bệnh nhân suy gan nhẹ (điểm số Child-Pugh 5-6), etoricoxib liều 60 mg ngày 1 lần có AUC trung bình cao hơn gần 16% so với đối tượng khỏe mạnh dùng cùng chế độ liều. Bệnh nhân suy gan trung bình (điểm số Child-Pugh 7-9) dùng etoricoxib liều 60 mg 2 ngày 1 lần đã có AUC trung bình tương tự như ở đối tượng khỏe mạnh dùng etoricoxib 60 mg ngày 1 lần; liều etoricoxib 30 mg ngày 1 lần chưa được nghiên cứu trong quần thể này. Không có dữ liệu lâm sàng hoặc dược động học khi dùng thuốc ở bệnh nhân suy gan nặng (điểm số Child-Pugh ≥ 10).

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. Tính an toàn và hiệu quả của etoricoxib ở bệnh nhân trẻ em hiện chưa được thiết lập.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 4 vi x 7 viên nén.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC

15.1. Điều kiện bảo quản:

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C trong bao bì gốc, tránh ẩm và tránh ánh sáng.

15.2. Hạn dùng:

36 tháng kể từ ngày sản xuất

15.3. Tiêu chuẩn chất lượng:

Nhà sản xuất

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SẢN XUẤT THUỐC

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company

Địa chỉ: H-4042 Debrecen, Pallagi Ut 13, Hungary.