

2011/155



TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

SaVi Etoricoxib 30

CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVA (**SaViPharm J.S.C**)

Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q. 7, Tp.HCM

ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

Mẫu hộp



THÀNH PHẦN : Mỗi viên chứa :
Etoricoxib 30 mg
Tá dược vừa đủ 1 viên

**CHỈ ĐỊNH - CHỐNG CHỈ ĐỊNH -
LIỀU LƯỢNG - CÁCH DÙNG -
THẬN TRỌNG - TÁC DỤNG PHỤ :**
Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

BẢO QUẢN : Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN : TCCS

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
ĐỂ XA TẮM TAY CỦA TRẺ EM

SDK / Reg. No.:

Sản xuất tại
CTY CP DƯỢC PHẨM SAVA
(**SaViPharm J.S.C**)
Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận,
Q.7, Tp.Hồ Chí Minh

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu:.....

Rx Prescription only medicine

SaVi Etoricoxib 30
Etoricoxib 30 mg

Box of 3 blisters x 10 film-coated caplets



COMPOSITION : Each caplet contains :
Etoricoxib 30 mg
Excipients q.s. for 1 caplet

**INDICATIONS - CONTRAINDICATIONS -
DOSAGE - ADMINISTRATION -
PRECAUTIONS - SIDE EFFECTS :**
See enclosed leaflet.

STORAGE : Keep in a dry place,
do not store above 30°C.
Protect from light.

SPECIFICATION : Manufacturer's
**READ CAREFULLY THE LEAFLET
BEFORE USE**
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN

SaVi Etoricoxib 30

Manufactured by:
SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co.
(**SaViPharm J.S.C**)
Lot No. Z.01-02-03a, Tân Thuận IZ/EPZ,
Dist. 7, Ho Chi Minh City

Mẫu vỉ



TP. Hồ Chí Minh, ngày 10 tháng 6 năm 2014

KT. Tổng Giám Đốc
Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



DS. NGUYỄN HỮU MINH

17/2



TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVA (*SaViPharm* J.S.C)

Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q. 7, Tp.HCM

ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

SaVi Etoricoxib 30

(hộp 10 vỉ)

Mẫu hộp



TP. Hồ Chí Minh, ngày 10 tháng ...6. năm 2014



DS. NGUYỄN HỮU MINH

1262

20/1/155

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

Thuốc bán theo đơn

Viên nén bao phim SaVi Etoricoxib 30/60/90

THÀNH PHẦN

Hoạt chất:

- Etoricoxib 30 mg
- Etoricoxib 60 mg
- Etoricoxib 90 mg

Tá dược: Dicalci phosphat, cellulose vi tinh thể 101, natri croscarmellose, povidon K30, natri lauryl sulfat, silic dioxyd, magnesi stearat, hypromelose 606, polyethylen glycol 6000, bột talc, titan dioxyd, green lake.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim

ĐƯỢC LỰC HỌC

Cơ chế tác dụng

Etoricoxib thuộc nhóm thuốc kháng viêm không steroid (Non Steroid Antiinflammatory Drugs: NSAIDs), có hoạt tính chống viêm, giảm đau, hạ sốt trong các mô hình động vật. Etoricoxib là chất ức chế cyclooxygenase-2 (COX-2) mạnh và rất chọn lọc, có hoạt tính khi uống trong hoặc cao hơn phạm vi liều dùng trên lâm sàng. Hai đồng phân của cyclooxygenase đã được xác định là cyclooxygenase-1 (COX-1) và cyclooxygenase-2 (COX-2). COX-1 chịu trách nhiệm cho các chức năng sinh lý bình thường qua trung gian prostaglandin như bảo vệ niêm mạc dạ dày và kết tập tiểu cầu. Sự ức chế COX-1 do NSAIDs không chọn lọc có liên quan tới tổn thương dạ dày và ức chế kết tập tiểu cầu. COX-2 đã được chứng minh chủ yếu chịu trách nhiệm cho sự tổng hợp các chất trung gian prostanoid gây đau, viêm và sốt. Etoricoxib ức chế chọn lọc COX-2 đã làm giảm các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng khi làm giảm độc tính trên hệ tiêu hóa và không có tác dụng trên chức năng tiêu cầu.

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

Ảnh hưởng lên hoạt tính bảo vệ dạ dày của COX-1 cũng được đánh giá trong một nghiên cứu lâm sàng về tổng hợp prostaglandin thu được từ các mẫu sinh thiết dạ dày của các đối tượng dùng etoricoxib 120 mg hàng ngày hoặc naproxen 500 mg hai lần mỗi ngày hoặc giả dược.

Etoricoxib không ức chế tổng hợp prostaglandin dạ dày so với giả dược. Ngược lại, naproxen ức chế tổng hợp prostaglandin dạ dày bằng khoảng 80% so với giả dược. Những dữ liệu này tiếp tục hỗ trợ chứng minh tính chọn lọc COX-2 của etoricoxib.

Tác động đến chức năng tiêu cầu

Dùng nhiều liều etoricoxib lên đến 150 mg hàng ngày trong 9 ngày không thấy có ảnh hưởng đến thời gian chảy máu so với giả dược. Tương tự như vậy, thời gian chảy máu không bị thay đổi trong một nghiên cứu dùng liều duy nhất etoricoxib 250 mg hoặc 500 mg. Trong thử nghiệm với tế bào *ex vivo* (sống ngoài cơ thể) không thấy có sự ức chế acid arachidonic hoặc collagen gây ra kết tập tiểu cầu ở trạng thái nồng độ ổn định với liều etoricoxib lên đến 150 mg. Những phát hiện này phù hợp với tính chọn lọc COX-2 của etoricoxib.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu

Etoricoxib đường uống được hấp thu tốt. Khả dụng sinh học trung bình đường uống khoảng 100%. Với liều 120 mg etoricoxib một lần mỗi ngày cho đến khi đạt trạng thái nồng độ ổn định, nồng độ đỉnh huyết tương (C_{max} trung bình = 3,6 μ g/ml) được ghi nhận sau khoảng 1 giờ (T_{max}) khi dùng thuốc cho người lớn uống lúc bụng đói. Các nồng độ AUC_{0-24} giờ trung bình đạt 37,8 microgam*giờ/ml.

Được động học của etoricoxib có tính tuyến tính trên phạm vi liều dùng lâm sàng. Trong các nghiên cứu thiết kế đặc biệt để đo sự bắt đầu có tác động của etoricoxib, sự khởi đầu của tác động xảy ra sớm nhất khoảng 24 phút sau khi dùng thuốc.

Một bữa ăn bình thường không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến mức độ hay tốc độ hấp thu của một liều etoricoxib 120

mg. Trong các thử nghiệm lâm sàng, etoricoxib được sử dụng mà không cần quan tâm đến bữa ăn. Được động học của etoricoxib ở 12 người khỏe mạnh đều như nhau (so sánh AUC, C_{max} trong khoảng 20%) khi dùng thuốc một mình, khi dùng chung với một thuốc kháng acid magnesi/nhôm hydroxyd hoặc một thuốc kháng acid carbonat calci (khả năng trung hòa acid khoảng 50 mEq).

Phân bố

Khoảng 92% etoricoxib gắn kết với protein huyết tương người trong khoảng nồng độ 0,05-5 mg/l. Thể tích phân phối ở trạng thái bền đạt khoảng 120 lít ở người. Etoricoxib qua hàng rào nhau thai ở chuột cống và thỏ và qua được hàng rào máu não ở chuột cống.

Chuyển hóa

Etoricoxib được chuyển hóa mạnh với < 1% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu ở dạng gốc không thay đổi. Con đường chính của sự chuyển hóa để tạo thành các dẫn xuất 6'-hydroxymethyl được diễn ra với sự xúc tác của các enzyme cytochrome P450 (CYP). Năm (5) chất chuyển hóa đã được xác định ở người. Chất chuyển hóa chính là dẫn xuất acid 6'-carboxylic của etoricoxib được hình thành thông qua quá trình oxy hóa dẫn xuất 6'-hydroxymethyl.

Các chất chuyển hóa này hoặc được chứng minh là không có hoạt tính có thể đo lường hoặc chỉ có hoạt tính ức chế yếu COX-2. Các chất chuyển hóa khác không thấy có hoạt tính ức chế COX-1.

Thải trừ

Sau khi nhận liều tiêm tĩnh mạch duy nhất 25 mg etoricoxib có đánh dấu phóng xạ cho các đối tượng khỏe mạnh, có khoảng 70% phóng xạ được thu hồi trong nước tiểu và 20% trong phân, chủ yếu ở dạng các chất chuyển hóa.

Có ít hơn 2% etoricoxib được thu hồi dưới dạng không thay đổi. Phần lớn etoricoxib được thải trừ chủ yếu thông qua quá trình chuyển hóa và bài tiết qua thận. Nồng độ ở trạng thái ổn định của etoricoxib đạt được trong vòng 7 ngày sau khi dùng liều 120mg một lần mỗi ngày, với tỷ lệ tích lũy gần bằng 2, tương ứng với thời gian bán thải tích lũy khoảng 22 giờ. Độ thanh thải huyết tương ước tính khoảng 50 ml/phút.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Giới tính: Được động học của etoricoxib tương tự như nhau giữa nam và nữ giới.

Người cao tuổi: Được động học ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi) cũng tương tự như ở người trẻ tuổi. Không cần điều chỉnh liều lượng cho bệnh nhân lớn tuổi.

Chủng tộc: Được động học của etoricoxib không bị ảnh hưởng trên lâm sàng bởi yếu tố chủng tộc.

Suy thận:

Được động học của một liều duy nhất 120 mg etoricoxib ở những bệnh nhân suy thận từ vừa đến nặng và bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối đang chạy thận nhân tạo không khác biệt đáng kể so với người khỏe mạnh. Thảm phân máu góp phần loại bỏ không đáng kể (độ thanh thải lọc máu khoảng 50 mL/phút).

Suy gan:

Bệnh nhân suy gan nhẹ (chỉ số Child-Pugh 5-6) dùng etoricoxib 60 mg một lần mỗi ngày đã cho nồng độ trung bình AUC cao hơn khoảng 16% so với người khỏe mạnh. Bệnh nhân suy gan trung bình (chỉ số Child-Pugh 7-9) dùng etoricoxib 60 mg một lần mỗi ngày có nồng độ trung bình AUC tương tự như các đối tượng khỏe mạnh dùng etoricoxib 60 mg mỗi ngày một lần; chưa có nghiên cứu dùng liều 30 mg etoricoxib một lần mỗi ngày cho nhóm bệnh nhân này. Không có số liệu lâm sàng hoặc được động học ở nhóm bệnh nhân suy gan nặng (chỉ số Child-Pugh > 9)

Bệnh nhân nhi khoa

Được động học của etoricoxib ở bệnh nhi (< 12 tuổi) chưa được nghiên cứu. Trong các nghiên cứu được động học (N = 16) được tiến hành ở thanh thiếu niên (tuổi từ 12 đến 17), được động học ở thanh thiếu niên cân nặng 40 đến 60 kg dùng etoricoxib 60 mg mỗi ngày một lần và ở thanh thiếu niên cân nặng > 60 kg dùng etoricoxib 90 mg một lần mỗi ngày cho thấy được động học đều tương tự như ở người lớn dùng etoricoxib 90 mg mỗi ngày một lần.



1262

An toàn và hiệu quả của etoricoxib ở những bệnh nhân trẻ em chưa được thiết lập.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Etoricoxib được chỉ định:

- Điều trị các dấu hiệu và triệu chứng của viêm xương khớp (viêm khớp) và viêm khớp dạng thấp (RA: *rheumatoid arthritis*) cấp tính và mạn tính
- Điều trị viêm cột sống dính khớp (AS: *ankylosing spondylitis*)
- Điều trị viêm khớp thông phong cấp tính
- Giảm đau cấp tính và mạn tính
- Điều trị chứng đau bụng kinh nguyên phát.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ

Cách dùng:

Dùng đường uống. Có thể dùng thuốc chung với thức ăn hoặc không.

Viên được nuốt trọn với một ít nước, không bẻ, cắn hay nghiền/nhai nát.

Liều lượng:

Người lớn:

Viêm khớp

Viêm xương khớp

Liều đề nghị: Uống 30 mg hoặc 60 mg, ngày 1 lần

Viêm khớp dạng thấp (RA)

Liều đề nghị: Uống 90 mg, ngày 1 lần

Viêm cột sống dính khớp (AS)

Liều đề nghị: Uống 90 mg, ngày 1 lần

Viêm khớp thông phong cấp tính

Liều đề nghị: Uống 120 mg, ngày 1 lần.

Chỉ nên dùng liều 120 mg trong giai đoạn có triệu chứng cấp tính, với thời gian tối đa là 8 ngày.

Giảm đau

Giảm đau cấp tính và đau bụng kinh nguyên phát

Liều đề nghị: Uống 120 mg, ngày 1 lần.

Chỉ nên dùng liều 120 mg trong giai đoạn có triệu chứng cấp tính, với thời gian tối đa là 8 ngày.

Giảm đau mạn tính

Liều đề nghị: Uống 60mg, ngày 1 lần.

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 tối đa trong viêm xương khớp là 60 mg/ngày

Liều dùng tối đa trong viêm khớp dạng thấp là 90 mg/ngày

Liều dùng tối đa trong viêm cột sống dính khớp là 90 mg/ngày

Liều dùng tối đa trong viêm khớp thông phong cấp tính là 120 mg/ngày

Liều dùng tối đa trong đau cấp tính là 120 mg/ngày

Liều dùng tối đa trong đau mạn tính là 60 mg/ngày

Lưu ý:

Vì nguy cơ tim mạch có thể tăng theo liều dùng và thời gian sử dụng chất ức chế chọn lọc COX-2 nên chỉ dùng thuốc trong thời gian ngắn nhất và dùng liều hiệu quả hằng ngày thấp nhất. Nên định kỳ đánh giá lại nhu cầu về giảm triệu chứng và đáp ứng điều trị của bệnh nhân.

Người cao tuổi / giới tính / chủng tộc:

Không cần điều chỉnh liều lượng cho nhóm bệnh nhân này.

Trẻ em:

Tính an toàn và hiệu quả của etoricoxib ở trẻ em chưa được thiết lập (xem thêm mục *Dược động học*)

Suy gan:

Ở trường hợp suy gan nhẹ (chỉ số Child-Pugh 5 – 6): liều dùng không vượt quá 60 mg ngày 1 lần. Ở trường hợp suy gan trung bình (chỉ số Child-Pugh 7 – 9): nên giảm liều và liều dùng không vượt quá 60 mg 2 ngày 1 lần hoặc 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 (chỉ số Child-Pugh > 9).

Suy thận:

Khuyến cáo không sử dụng etoricoxib cho bệnh nhân có bệnh thận tiến triển (hệ số thanh thải creatinin < 30 ml/phút).

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận có mức độ nhẹ hơn (hệ số thanh thải creatinin ≥ 30 ml/phút).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Etoricoxib chống chỉ định ở bệnh nhân:

- Quá mẫn với bất kỳ thành phần của thuốc. Có tiền sử bệnh hen, mày đay hoặc các phản ứng dị ứng khác sau khi dùng aspirin hoặc các NSAID khác.

- Suy tim sung huyết (The New York Heart Association: NYHA II-IV).

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

- Bệnh tim thiếu máu cục bộ đã xác lập, bệnh lý động mạch ngoại vi và/hoặc bệnh mạch máu não (bao gồm cả những bệnh nhân gần đây đã trải qua phẫu thuật ghép/bắc cầu động mạch vành hoặc nong mạch vành).

- Sử dụng cho bệnh nhân trong giai đoạn cận kề phẫu thuật tim hoặc hệ đại tuần hoàn.

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

- Loét dạ dày đang tiến triển hoặc xuất huyết tiêu hóa.

- Hệ số thanh thải creatinin ước tính < 30ml/phút.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Ảnh hưởng đến tim mạch

Thử nghiệm lâm sàng cho thấy các chất ức chế chọn lọc COX-2 của nhóm thuốc này (trong đó có etoricoxib) có thể có liên quan tới tăng nguy cơ các biến cố về huyết khối (đặc biệt là nhồi máu cơ tim và đột quỵ) so với giả dược và vài thuốc chống viêm không steroid NSAID (như naproxen). Vì nguy cơ tim mạch của thuốc ức chế chọn lọc COX-2 có thể gia tăng theo liều lượng và thời gian phơi nhiễm, nên sử dụng thuốc trong thời gian ngắn nhất có thể và liều hiệu quả thấp nhất hằng ngày. Bệnh nhân điều trị lâu dài nên được xem xét đánh giá lại thường xuyên, chẳng hạn mỗi ba tháng, các vấn đề liên quan đến hiệu quả, yếu tố nguy cơ và nhu cầu điều trị liên tục.

Khi kê đơn etoricoxib nên thông báo cho bệnh nhân các yếu tố làm tăng nguy cơ tai biến tim mạch (ví dụ như cao huyết áp, tăng mỡ máu, đái tháo đường, hút thuốc lá).

Thay thế aspirin

Các chất ức chế chọn lọc COX-2 không phải là thuốc có thể thay thế cho aspirin trong dự phòng biến cố tim mạch vì không có tác dụng lên tiểu cầu. Do etoricoxib, một thành viên của nhóm thuốc này, không có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu, nên không được ngưng liệu pháp điều trị thuốc kháng tiểu cầu. Không có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời với aspirin sẽ làm giảm nguy cơ tác dụng phụ tim mạch khi kết hợp với các chất ức chế COX-2 bao gồm cả etoricoxib.

Ảnh hưởng trên hệ tiêu hóa

Nguy cơ gây ra các tác dụng bất lợi ở đường tiêu hóa trên của etoricoxib là không thể loại trừ nhưng với liều etoricoxib 60mg hoặc 90mg mỗi ngày một lần các biến chứng như loét xảy ra ít hơn có ý nghĩa so với diclofenac 150mg hằng ngày.

Trong các nghiên cứu lâm sàng với *ibuprofen* và *naproxen*, nội soi phát hiện nguy cơ viêm loét đường tiêu hóa trên thấp hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng etoricoxib 120mg mỗi ngày một lần so với bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc NSAID không chọn lọc khác. Ở những bệnh nhân điều trị bằng liều etoricoxib 120mg cho thấy nguy cơ loét nội soi được phát hiện là thấp nhưng ở những bệnh nhân được điều trị bằng giả dược lại cho giá trị cao hơn.

Các biến chứng viêm loét đường tiêu hóa trên đã xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng etoricoxib và những biến chứng này có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong khi sử dụng và không có các triệu chứng cảnh báo. Bệnh nhân có tiền sử thủng, loét và chảy máu đường tiêu hóa và bệnh nhân ≥ 65 tuổi có nguy cơ sẽ bị thủng, loét và chảy máu đường tiêu hóa cao hơn.

Bệnh nhân phải được thông báo về các dấu hiệu và/hoặc các triệu chứng tổn hại đường tiêu hóa nghiêm trọng và các bước cần

thực hiện nếu chúng xảy ra. Các triệu chứng loét, chảy máu hoặc thủng đường tiêu hóa trên do NSAID xuất hiện ở khoảng 1% số bệnh nhân được điều trị trong 3-6 tháng và khoảng 2-4 % số bệnh nhân được điều trị trong 1 năm. Do đó xu hướng này tiếp tục gia tăng khả năng phát triển một biến chứng đường tiêu hóa nghiêm trọng sau một thời gian điều trị. Tuy nhiên, ngay cả điều trị ngắn hạn cũng không phải không có rủi ro.

Có sự gia tăng hơn nữa trong nguy cơ tác dụng phụ trên đường tiêu hóa (viêm loét đường tiêu hóa hoặc các biến chứng tiêu hóa khác) của etoricoxib, chất ức chế chọn lọc COX-2 khác và NSAID, khi dùng đồng thời với acid acetylsalicylic hay aspirin (ngay cả ở liều thấp). Sự khác biệt tương đối trong an toàn hệ tiêu hóa giữa các thuốc ức chế chọn lọc COX-2 + acid acetylsalicylic so với kết hợp NSAID + acid acetylsalicylic chưa được đánh giá đầy đủ trong các thử nghiệm lâm sàng dài hạn.

Ảnh hưởng đến thận

Ở những bệnh nhân có bệnh thận tiến triển, không nên điều trị bằng etoricoxib.

Kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân có hệ số thanh thải creatinin ước tính < 30 ml/phút là rất hạn chế. Nếu phải khởi đầu điều trị etoricoxib cho những bệnh nhân này, nên giám sát chặt chẽ chức năng thận của bệnh nhân.

Ảnh hưởng đến thận

Ở những bệnh nhân có bệnh thận tiên tiến, không nên điều trị bằng etoricoxib. Kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân có hệ số thanh thải creatinin ước tính < 30 ml/phút còn rất hạn chế. Nếu phải khởi đầu điều trị etoricoxib cho những bệnh nhân này, nên giám sát chặt chẽ chức năng thận của bệnh nhân.

Sử dụng lâu dài NSAID đã dẫn đến hoại tử nhũ thận và tổn thương thận khác. Prostaglandin ở thận có thể đóng một vai trò bù đắp trong việc duy trì tưới máu thận. Vì vậy, trong điều kiện tưới máu thận bị tổn hại, việc sử dụng etoricoxib có thể làm giảm sự hình thành prostaglandin và giảm lưu lượng máu tới thận, dẫn đến làm giảm chức năng thận. Bệnh nhân có nguy cơ cao nhất gặp các tác dụng này là những người có tiền sử bị suy thận, suy tim mất bù hoặc xơ gan đáng kể từ trước. Cần xem xét việc giám sát và theo dõi chức năng thận ở những bệnh nhân này. Phải thận trọng khi bắt đầu điều trị với etoricoxib ở những bệnh nhân bị mất nước đáng kể. Do đó có khuyến cáo nên bù nước cho bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị với etoricoxib.

Giữ nước, phù, tăng huyết áp

Tương tự như các thuốc khác được biết là có tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin, tác dụng gây giữ nước, phù và cao huyết áp đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân dùng etoricoxib. Nên xem xét khả năng làm trầm trọng thêm tình trạng giữ nước, phù hoặc tăng huyết áp khi etoricoxib được sử dụng cho những bệnh nhân có tiền sử bị phù, cao huyết áp hoặc suy tim. Cần giám sát lâm sàng chặt chẽ. Tất cả các NSAID, gồm cả etoricoxib, có thể có liên quan tới khởi đầu mới hoặc tái phát suy tim sung huyết. Tăng huyết áp cần được kiểm tra trước khi điều trị với etoricoxib và đặc biệt cần chú ý để theo dõi huyết áp trong khi điều trị với etoricoxib. Huyết áp nên được theo dõi trong vòng hai tuần sau khi bắt đầu điều trị và kiểm tra định kỳ sau đó. Nếu huyết áp tăng đáng kể, phải xem xét việc thay thế điều trị.

Ảnh hưởng đến gan

Độ cao men gan alanine aminotransferase (ALT) và/hoặc aspartate aminotransferase (AST) (gấp khoảng ba lần hoặc nhiều lần hơn giới hạn trên của mức bình thường) được báo cáo có khoảng 1% số bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng điều trị đến một năm với các liều etoricoxib 30mg, 60mg và 90mg mỗi ngày.

Trong phần so sánh tác động ở các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ tăng cao AST và/hoặc ALT ở những bệnh nhân được điều trị bằng liều etoricoxib 60 và 90mg hàng ngày là tương tự như ở bệnh nhân điều trị với naproxen 1000mg hàng ngày, nhưng đáng chú ý là ít hơn so với tỷ lệ trong nhóm diclofenac 150mg hàng ngày. Sự tăng men gan đã khởi đầu ở những bệnh nhân điều trị bằng etoricoxib, với khoảng một nửa số bệnh nhân hết tăng men gan ngay khi vẫn còn điều trị. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát sử dụng liều etoricoxib 30 mg hàng ngày so với 2400mg ibuprofen hàng ngày hoặc celecoxib 200mg hàng ngày,

tỷ lệ tăng ALT hoặc AST là tương tự nhau. Đã có báo cáo hiếm gặp chứng vàng da. Suy gan đã được báo cáo tuy còn hạn chế, nhưng rõ ràng không liên quan đến etoricoxib. Nên xét nghiệm để đánh giá chức năng gan bất thường dai dẳng ở bệnh nhân có triệu chứng và/hoặc dấu hiệu gợi ý rối loạn chức năng gan hoặc ở người đã có xét nghiệm chức năng bất thường. Nếu xét nghiệm phát hiện chức năng gan bất thường liên tục (gấp ba lần giới hạn trên của mức bình thường) thì phải ngưng Etoricoxib.

Quá mẫn

Nên sử dụng etoricoxib thận trọng ở những bệnh nhân đã từng gặp các cơn hen cấp tính, nổi mề đay hoặc viêm mũi trước đó do cảm ứng với các thuốc thuộc nhóm salicylat hoặc thuốc ức chế cyclooxygenase không chọn lọc. Do sinh lý bệnh của các phản ứng này chưa được biết rõ, khi kê đơn các bác sĩ nên cân nhắc giữa lợi ích tiềm năng so với rủi ro có thể gặp trong điều trị với etoricoxib.

Cảnh báo chung

Khi sử dụng etoricoxib cho người cao tuổi, cho bệnh nhân suy thận, suy gan hoặc rối loạn chức năng tim, nên duy trì việc chăm sóc giám sát y tế thích hợp. Nếu tình trạng của bệnh nhân xấu đi trong khi điều trị, cần thực hiện các biện pháp thích hợp, bao gồm cả ngưng điều trị.

Phản ứng da nghiêm trọng

Đã có báo cáo tuy rất hiếm gặp khi điều trị kết hợp NSAID với một số thuốc ức chế chọn lọc COX-2 dẫn đến các phản ứng da nghiêm trọng và gây tử vong ở một số trường hợp, trong đó bao gồm viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Những biến cố nghiêm trọng này có thể xảy ra mà không có cảnh báo. Trong phần lớn các trường hợp, các bệnh nhân có nguy cơ cao nhất sẽ gặp các phản ứng này ở tháng đầu tiên khởi đầu điều trị. Đã có báo cáo những bệnh nhân dùng etoricoxib gặp phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (như sốc phản vệ và phù mạch). Một số thuốc ức chế chọn lọc COX-2 có liên quan tới tăng nguy cơ phản ứng da ở những bệnh nhân đã có tiền sử dị ứng với bất kỳ thuốc nào.

Nên ngưng etoricoxib khi bắt đầu xuất hiện các dấu hiệu phát ban da, tổn thương niêm mạc hoặc bất cứ dấu hiệu quá mẫn nào.

Bệnh nhân có triệu chứng sốt và nhiễm trùng

Etoricoxib có thể che khuất triệu chứng sốt, là một dấu hiệu của nhiễm trùng. Các bác sĩ kê đơn nên lưu ý điều này khi sử dụng etoricoxib cho bệnh nhân đang được điều trị nhiễm trùng.

TƯƠNG TÁC THUỐC:

Salbutamol và minoxidil đường uống

Sự trao đổi chất của etoricoxib qua trung gian chuyển hóa bởi isoenzym cytochrom P₄₅₀-CYP3A4. Sử dụng với các thuốc khác có thuộc tính ức chế hoặc kích thích isoenzym này có thể dẫn đến những thay đổi về nồng độ của etoricoxib trong huyết tương. Ngoài ra, nghiên cứu *in vitro* cho thấy một số isoenzym khác cũng có thể là con đường chuyển hóa trung gian chính của etoricoxib.

Salbutamol và minoxidil là những chất cũng được chuyển hóa bởi isoenzym cytochrom P₄₅₀-CYP3A4 nên khả năng tương tác có thể xảy ra. Sự tương tác này cần được xem xét khi etoricoxib được dùng đồng thời với salbutamol và minoxidil đường uống.

Warfarin

Ở các đối tượng đã ổn định với điều trị warfarin mãn tính, việc sử dụng liều 120mg etoricoxib hằng ngày có liên quan tới gia tăng khoảng 13% tỷ lệ thời gian prothrombin chuẩn hóa quốc tế (International Normalized Ratio: INR). Cần giám sát giá trị INR tiêu chuẩn khi bắt đầu thay đổi liều điều trị của etoricoxib, đặc biệt trong những ngày đầu tiên, ở những bệnh nhân đang dùng warfarin hoặc thuốc tương tự.

Rifampin

Dùng etoricoxib đồng thời với rifampin, một chất gây cảm ứng mạnh chuyển hóa ở gan, đã làm giảm 65% nồng độ dưới đường cong (AUC) của etoricoxib trong huyết tương. Sự tương tác này cần được xem xét khi etoricoxib được dùng đồng thời với rifampin.

N 72

Methotrexate

Đã có các nghiên cứu về tác động của etoricoxib với các liều 60, 90 hoặc 120 mg uống một lần mỗi ngày trong 7 ngày lên bệnh nhân đang dùng liều methotrexate 7,5 đến 20mg mỗi tuần để điều trị viêm khớp dạng thấp. Các liều 60 và 90mg etoricoxib không có tác dụng trên nồng độ huyết tương của methotrexate (được đo bằng AUC) hoặc độ thanh thải của thận. Trong một nghiên cứu, liều 120mg etoricoxib không có tác dụng trên nồng độ methotrexate trong huyết tương (được đo bằng AUC) hoặc độ thanh thải của thận; nhưng trong nghiên cứu còn lại, liều 120mg etoricoxib làm tăng 28% nồng độ methotrexate (tính theo AUC) và giảm 13% độ thanh thải của thận của methotrexate. Do đó nên xem xét giám sát khả năng gây độc tính methotrexate khi dùng đồng thời với liều lớn hơn 90mg etoricoxib hàng ngày.

Thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển angiotensin (Angiotensin converting enzyme: ACE) và thuốc đối kháng angiotensin II (Angiotensin II antagonists: AIIA)

Các báo cáo cho thấy các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) bao gồm các chất ức chế chọn lọc COX-2 có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế ACE và thuốc đối kháng angiotensin II. Sự tương tác này cần được xem xét ở bệnh nhân dùng etoricoxib đồng thời với các sản phẩm thuốc kể trên.

Ở một số bệnh nhân có chức năng thận bị tổn hại (ví dụ bệnh nhân lớn tuổi hoặc những bệnh nhân có khối lượng thể dịch cạn kiệt, kể cả khi điều trị với thuốc lợi tiểu), người đang được điều trị với thuốc chống viêm không steroid, bao gồm chất ức chế chọn lọc COX-2, khi dùng đồng thời với các chất ức chế ACE hoặc đối kháng angiotensin II có thể dẫn đến sự suy giảm hơn nữa chức năng thận, có thể gồm cả suy thận cấp. Những hiệu ứng này thường hồi phục.

Vì vậy, các kết hợp trên nên được sử dụng thận trọng, đặc biệt là ở người già/cao tuổi.

Lithi

Báo cáo cho thấy NSAID không chọn lọc và các chất ức chế chọn lọc COX-2 có thể làm tăng nồng độ lithi trong huyết tương. Sự tương tác này cần được xem xét ở bệnh nhân dùng đồng thời etoricoxib với lithi.

Aspirin:

Không có bằng chứng cho thấy sử dụng đồng thời aspirin làm giảm nguy cơ tác dụng phụ tim mạch có liên quan tới các chất ức chế COX-2, bao gồm etoricoxib. Tuy nhiên, khi dùng đồng thời aspirin liều thấp với etoricoxib dẫn đến kết quả làm tăng tỉ lệ loét hệ tiêu hoá hoặc các biến chứng khác so với sử dụng etoricoxib một mình.

Ở trạng thái ổn định, liều etoricoxib 120mg mỗi ngày một lần không có tác dụng đến các hoạt động chống tiểu cầu của aspirin liều thấp (81mg một lần mỗi ngày).

Thuốc tránh thai đường uống:

Etoricoxib 60mg dùng đồng thời với thuốc ngừa thai đường uống có chứa 35mcg ethinyl estradiol (EE) và 0,5mg đến 1,0mg norethindrone trong 21 ngày làm tăng 37% nồng độ ở trạng thái ổn định $AUC_{0-24\text{ giờ}}$ của EE. Liều etoricoxib 120mg dùng đồng thời hoặc cách 12 giờ với thuốc tránh thai đường uống có thành phần như trên, làm tăng 50 đến 60% nồng độ ở trạng thái ổn định $AUC_{0-24\text{ giờ}}$ của EE. Việc tăng nồng độ EE này cần được xem xét khi lựa chọn thuốc ngừa thai thích hợp để sử dụng với etoricoxib. Sự gia tăng phơi nhiễm EE có thể làm tăng tỷ lệ các tác dụng phụ liên quan đến thuốc tránh thai (ví dụ biến cố huyết khối tắc tĩnh mạch ở phụ nữ có nguy cơ).

Liệu pháp thay thế hormon:

Dùng etoricoxib 120mg đồng thời với liệu pháp thay thế hormon bao gồm estrogen liên hợp (Premarin 0,625mg) trong 28 ngày, làm tăng trung bình nồng độ ổn định $AUC_{0-24\text{ giờ}}$ của estrone không liên hợp (41%), equilin (76%) và 17- β -oestradiol (22%). Ảnh hưởng của liều etoricoxib (30, 60 và 90mg) khuyến cáo trong sử dụng kéo dài chưa được nghiên cứu. Ảnh hưởng của liều etoricoxib 120mg trên phơi nhiễm ($AUC_{0-24\text{ giờ}}$) các thành phần estrogen của Premarin kém hơn một nửa so với khi dùng Premarin một mình và khi liều estrogen liên hợp được tăng từ 0,625 đến 1,25mg. Ý nghĩa lâm sàng của sự gia tăng này hiện

chưa rõ và liều Premarin cao hơn đã không được nghiên cứu khi kết hợp với etoricoxib. Nên tính đến sự gia tăng nồng độ oestrogen khi lựa chọn liệu pháp hormone sau mãn kinh để sử dụng với etoricoxib.

Các thuốc khác

Trong các nghiên cứu tương tác thuốc, etoricoxib không có tác dụng quan trọng về mặt lâm sàng trên được động học của prednison/prednisolon hoặc digoxin. Thuốc kháng acid và ketoconazol (một chất ức chế mạnh enzyme CYP3A4) không có tác dụng quan trọng về lâm sàng trên được động học của etoricoxib.

TRƯỜNG HỢP CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Trường hợp mang thai

Tương tự như các loại thuốc khác được biết đến do ức chế tổng hợp prostaglandin, nên tránh sử dụng etoricoxib ở cuối thai kỳ vì có thể gây ra việc đóng sớm ống động mạch. Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm chứng phù hợp ở phụ nữ mang thai. Chỉ nên sử dụng etoricoxib trong hai quý đầu tiên của thai kỳ nếu lợi ích tiềm năng cao hơn nguy cơ xảy ra cho thai nhi.

Trường hợp cho con bú

Etoricoxib được bài tiết vào sữa chuột công mẹ đang cho con bú. Người ta chưa biết liệu thuốc có được bài tiết vào sữa người mẹ hay không. Vì có nhiều loại thuốc được bài tiết vào sữa mẹ và vì những tác dụng phụ có thể có của thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin trên trẻ bú mẹ, nên tùy theo mức quan trọng của thuốc đối với người mẹ mà quyết định hoặc ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc.

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Không có tác động.

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR)

Viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp và đau mạn tính

Trong số 4.488 bệnh nhân viêm khớp, viêm khớp dạng thấp hoặc đau lưng mạn tính được điều trị với etoricoxib; có khoảng 1.200 bệnh nhân được dùng etoricoxib trong 6 tháng hoặc lâu hơn và khoảng 600 bệnh nhân nhận trong 1 năm hoặc lâu hơn.

Các tác dụng phụ sau đây xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị với liều etoricoxib 30, 60 hoặc 90mg hàng ngày, với tỷ lệ > 0,1% đến 1,9% và ít nhất là 0,1% cao hơn so với giả được (không phân biệt quan hệ nhân quả) trong 11 nghiên cứu có đối chứng với giả được trong thời gian 12 tuần ở những bệnh nhân viêm khớp, viêm khớp dạng thấp hoặc đau lưng mạn tính :

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng : Nhiễm trùng do vi khuẩn, viêm phế quản, viêm bàng quang, viêm nang lông, nhiễm nấm, viêm dạ dày ruột, herpes simplex, herpes zoster, viêm thanh quản, nhiễm nấm móng, viêm họng, viêm phổi, nhiễm trùng da, bệnh nấm da chân, nhiễm trùng âm đạo.

U lạnh tĩnh, ác tính và không xác định (gồm cả u nang và khối u) : Ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư vú khối u ác tính.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Thiếu máu.

Rối loạn hệ miễn dịch : dị ứng, dị ứng thuốc.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Chán ăn, thay đổi cảm giác ngon miệng, đái tháo đường, tăng đường huyết.

Rối loạn tâm thần: Lo âu, trầm cảm, giấc mơ bất thường, mất ngủ.

Rối loạn hệ thần kinh: Loạn vị giác, giảm cảm giác, giảm phản xạ, bệnh lý rễ thần kinh thắt lưng, bệnh dây thần kinh trung gian, giảm trí nhớ, tinh thần giảm mạnh, rối loạn cảm giác, đau thần kinh tọa, cơn thiếu máu thoáng qua, run.

Rối loạn mắt : Đục thủy tinh thể, viêm kết mạc, hội chứng Sicca, rối loạn thị giác.

Rối loạn tai và mê cung: Đau tai, ù tai.

1772

Rối loạn tim mạch: Đau thắt ngực, rung nhĩ, suy tim sung huyết, đánh trống ngực.

Rối loạn mạch máu: Đò bưng, tăng huyết áp tâm trương, hạ huyết áp tư thế đứng.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Ho, khó thở, chảy máu cam, nghẹt mũi, thờ khò khè/ngắt quãng

Rối loạn tiêu hóa: Trào ngược acid (dạ dày) (ợ chua), đầy bụng, viêm miệng áp tơ, cảm giác đầy hơi, thay đổi chuyển động ruột, táo bón, đau răng, triệu chứng sinh khí tiêu hóa, khô miệng, khó tiêu, đầy hơi, viêm dạ dày, rối loạn tiêu hóa, đau dạ dày, rối loạn lợi, trĩ, hội chứng kích thích ruột, tổn thương miệng, loét miệng, lưỡi phù nề, nôn mửa.

Rối loạn gan mật: Gan nhiễm mỡ.

Rối loạn da và các mô dưới da: Rụng tóc, hạch da, viêm da, bầm máu, chàm eczema, phát ban, rối loạn da không cụ thể, ngứa, đỏ da, loét da.

Rối loạn cơ xương khớp và các mô liên kết: Đau mắt cá chân, đau khớp, viêm bao hoạt dịch, viêm sụn sườn, đau ngón tay, đau chân, đau hông, cơ cứng cơ, yếu cơ, đau cổ, viêm quanh khớp, đau vai, viêm gân, viêm bao gân.

Rối loạn thân và tiết niệu: Tiểu ra máu, tiểu ra hồng cầu, đường niệu, tiểu đêm, protein niệu.

Rối loạn sinh sản và vú: U nang buồng trứng, xuất huyết âm đạo.

Rối loạn chung: Đau nhức cơ thể, đau ngực, phù mắt, phù ngoại biên, tăng khát nước, phù nề đầu/cực chi.

Xét nghiệm: Tăng phosphatase kiềm, tăng ALT, tăng AST, giảm bicarbonat, huyết áp tăng, tăng nitrogen urê máu, tăng creatine phosphokinase, tăng hồng cầu, phân có máu, tăng gamma glutamyl transpeptidase, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu đơn nhân, thay đổi điện tâm đồ không cụ thể, giảm tiểu cầu, tăng creatinine huyết thanh, tăng acid uric, tăng nitrit nước tiểu, tăng cân.

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Ngưng thuốc và tham vấn với bác sĩ.

QUÁ LIỀU

Sử dụng etoricoxib với liều duy nhất lên đến 500mg và nhiều liều lên đến 150mg/ngày trong 21 ngày không thấy gây độc tính đáng kể trong các nghiên cứu lâm sàng. Đã có báo cáo về quá liều cấp tính với etoricoxib nhưng không có báo cáo về tác dụng phụ xảy ra trong đa số trường hợp. Các tác dụng phụ thường gặp nhất được ghi nhận phù hợp với hồ sơ an toàn của etoricoxib (ví dụ như tác dụng trên đường tiêu hóa, trên mạch máu thận). Trong trường hợp quá liều, điều hợp lý là nên sử dụng các biện pháp hỗ trợ thông thường, ví dụ như loại bỏ thuốc chưa kịp hấp thu qua đường tiêu hóa, theo dõi lâm sàng và điều trị hỗ trợ, nếu cần thiết.

Etoricoxib không bị loại bỏ bằng thẩm phân máu và chưa biết liệu thẩm phân phúc mạc có thể loại bỏ được etoricoxib hay không.

ĐÓNG GÓI :

Hộp 3 vi × 10 viên.

Hộp 10 vi × 10 viên

BẢO QUẢN: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng

TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG : Tiêu chuẩn cơ sở.

HẠN DÙNG : 36 tháng kể từ ngày sản xuất.



TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

Để xa tầm tay của trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến Bác sĩ.

Sản xuất tại:

CTY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI (**SaViPharm J.S.C**)

Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q.7, TP.HCM

Điện thoại: (84.8) 37700142-143-144

Fax : (84.8) 37700145

Tp. HCM, ngày 1 tháng 9 năm 2016
KT. TỔNG GIÁM ĐỐC
PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC (KH - CN)



DS. NGUYỄN HỮU MINH



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

Đỗ Minh Hùng 1792