

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

GMP-WHO



ABICOXIB 200MG

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén bao phim ABICOXIB 200MG có chứa:

Thành phần dược chất: Celecoxib.....200 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, Natri croscamellose, Povidon K30, Natri lauryl sulfat, Magnesi stearat, Vỏ nang gelatin (gelatin, silicon dioxyd, natri lauryl sulfat, methylparaben, propylparaben, glycerin, acid acetic, titan dioxyd)

2. Dạng bào chế

Viên nang cứng.

Mô tả hình thức: Viên nang cứng số 2 màu trắng đục – trắng đục, bột thuốc trong nang màu đồng nhất, nắp và thân khít, không biến dạng, không nứt vỡ, bột thuốc không rơi ra ngoài.

3. Chỉ định

- Điều trị triệu chứng của thoái hóa khớp (OA) và viêm khớp dạng thấp (RA).
- Giảm nhẹ các dấu hiệu và triệu chứng của viêm khớp tự phát thiếu niên (JIA) ở bệnh nhân 2 tuổi trở lên cân nặng tối thiểu 10kg.
- Giảm nhẹ các dấu hiệu và triệu chứng của viêm cột sống dính khớp.
- Kiểm soát đau cấp tính.
- Điều trị thống kinh nguyên phát.

4. Cách dùng - liều dùng

Viên nang Celecoxib, với liều dùng đến 200 mg x 2 lần/ngày có thể dùng cùng thức ăn hoặc không.

Do các nguy cơ với tim mạch của celecoxib có thể tăng theo liều và thời gian dùng thuốc, nên dùng liều thấp nhất trong thời gian ngắn nhất có thể.

Người lớn:

Điều trị triệu chứng trong thoái hóa khớp (OA): liều khuyến nghị của celecoxib là 200 mg dùng liều đơn hoặc 100 mg, 2 lần mỗi ngày

Điều trị triệu chứng viêm khớp dạng thấp (RA): liều khuyến nghị của celecoxib là 100 mg hoặc 200 mg 2 lần mỗi ngày.

Viêm cột sống dính khớp (AS): liều khuyến nghị của celecoxib là 200 mg dùng liều đơn hoặc 100 mg 2 lần mỗi ngày. Mỗi số bệnh nhân có thể tốt hơn nếu dùng tổng liều mỗi ngày 400 mg.

Kiểm soát đau cấp tính: liều khởi đầu theo khuyến cáo của celecoxib là 400 mg, dùng thêm một liều 200 mg trong ngày đầu tiên nếu cần thiết. Trong các ngày tiếp theo, liều khuyến nghị là 200 mg 2 lần mỗi ngày khi cần.

Điều trị đau bụng kinh nguyên phát: liều khởi đầu theo khuyến cáo của celecoxib là 400 mg, dùng thêm một liều 200 mg trong ngày đầu tiên nếu cần thiết. Trong các ngày tiếp theo, liều khuyến nghị là 200 mg 2 lần mỗi ngày khi cần.

Những người có chuyển hóa kém CYP2C9: Những bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ chuyển hóa kém qua CYP2C9 dựa trên tiền sử/kinh nghiệm của các cơ chất khác của CYP2C9 cần thận trọng khi dùng celecoxib. Bắt đầu điều trị với liều bằng ½ liều khuyến nghị thấp nhất. (Xem phần 10. Tương tác, tương kỵ của thuốc và 14. Các đặc tính dược động học: Chuyển hóa)

Người cao tuổi

Nhìn chung không phải điều chỉnh liều. Tuy nhiên với các bệnh nhân cao tuổi có cân nặng dưới

50 kg, nên bắt đầu điều trị bằng liều khuyến nghị thấp nhất.

Trẻ em

Viêm khớp tự phát thiếu niên (JIA)

Bệnh nhân nhi (2 tuổi trở lên)	Liều lượng
≥ 10 kg đến ≤ 25 kg	Viên nang 50 mg, hai lần mỗi ngày
> 25 kg	Viên nang 100 mg, hai lần mỗi ngày

Celecoxib đã được nghiên cứu ở các bệnh nhân viêm khớp tự phát thiếu niên từ 2 đến 17 tuổi. Tính an toàn và hiệu quả của celecoxib ở trẻ em chưa được nghiên cứu trong thời gian trên 6 tháng hoặc ở bệnh nhân có cân nặng dưới 10 kg (22 lbs) hoặc ở bệnh nhân với biểu hiện phát bệnh toàn thân.

Cách dùng

Với bệnh nhân khó nuốt viên nang, có thể cho lượng thuốc trong viên vào nước sinh tố táo, cháo, sữa chua hoặc chuối nghiền nát để uống cùng. Khi đó, phải cho toàn bộ lượng thuốc vào khoảng một thìa nhỏ nước sinh tố táo, cháo, sữa chua hoặc chuối nghiền nát ở nhiệt độ phòng và phải uống ngay với nước. Lượng thuốc đã trộn với nước sinh tố táo, cháo hoặc sữa chua ổn định trong khoảng 6 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh (2°C-8°C/35°F-45°F). Không được bảo quản trong tủ lạnh thuốc đã trộn với chuối nghiền nát và phải uống ngay.

5. Chống chỉ định

- Mẫn cảm với các thành phần của thuốc
- Quá mẫn với sulfonamid.
- Loét dạ dày hoặc chảy máu đường tiêu hóa.
- Bệnh nhân từng bị hen suyễn, viêm mũi cấp tính, polyp mũi, phù thần kinh mạch, nổi mề đay hoặc các phản ứng dị ứng khác sau khi dùng acid acetylsalicylic (aspirin) hoặc các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) khác bao gồm cả chất ức chế COX-2.
- Phụ nữ có thai và phụ nữ có khả năng sinh đẻ trừ khi sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả (xem Phụ nữ có thai và cho con bú). Celecoxib được chứng minh là gây ra dị tật ở động vật. Khả năng rủi ro ở người trong thai kỳ vẫn chưa biết, nhưng không thể không loại trừ.
- Phụ nữ cho con bú.
- Rối loạn chức năng gan nặng (albumin huyết thanh < 25 g/l hoặc điểm Child-Pugh ≥ 10).
- Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ước tính < 30 ml/phút.
- Bệnh viêm ruột.
- Suy tim sung huyết (NYHA II-IV).
- Bệnh tim thiếu máu cục bộ đã hình thành, bệnh động mạch ngoại vi và/hoặc bệnh máu não.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Tác dụng trên đường tiêu hóa

Các biến chứng đường tiêu hóa trên và dưới (thủng, loét hoặc chảy máu), một số biến chứng dẫn đến tử vong, đã xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng celecoxib. Cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân có nguy cơ biến chứng cao trên đường tiêu hóa với NSAID; người cao tuổi, bệnh nhân sử dụng bất kỳ NSAID hoặc thuốc chống kết tập tiểu cầu nào khác (chẳng hạn như axit acetylsalicylic), hoặc glucocorticoid đồng thời, bệnh nhân sử dụng rượu hoặc có tiền sử bệnh đường tiêu hóa, chẳng hạn như loét và chảy máu đường tiêu hóa.

Tăng nguy cơ tác dụng phụ trên đường tiêu hóa (loét đường tiêu hóa hoặc các biến chứng đường tiêu hóa khác), khi celecoxib được dùng đồng thời với axit acetylsalicylic (ngay cả ở liều thấp). Sự khác biệt đáng kể về tác dụng trên đường tiêu hóa giữa các chất ức chế chọn lọc COX-2 + axit acetylsalicylic và NSAID + axit acetylsalicylic chưa được chứng minh trong các thử nghiệm lâm

107
CƠ
CỎ
DƯỢC
HỌC
A
TINH

sàng dài hạn (xem Đặc tính dược lực học).

Sử dụng NSAID đồng thời

Nên tránh sử dụng đồng thời celecoxib với một NSAID khác ngoài aspirin.

Tác dụng tim mạch

Tăng số lượng các biến cố tim mạch nghiêm trọng, chủ yếu là nhồi máu cơ tim, đã được tìm thấy trong một nghiên cứu dài hạn có đối chứng với giả được ở những đối tượng bị polyp tuyến rải rác được điều trị bằng celecoxib ở liều 200 mg x 2 lần/ngày và 400 x 2 lần/ngày so với giả được. Vì nguy cơ tim mạch của celecoxib có thể tăng lên theo liều lượng và thời gian tiếp xúc, nên sử dụng thời gian ngắn nhất có thể và liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả. NSAID, bao gồm các chất ức chế chọn lọc COX-2, có liên quan đến việc tăng nguy cơ các tác dụng phụ tim mạch và huyết khối khi dùng lâu dài. Mức độ chính xác của rủi ro liên quan đến một liều duy nhất chưa được xác định, cũng như thời gian điều trị chính xác có liên quan đến việc tăng nguy cơ. Cần định kỳ đánh giá lại nhu cầu của bệnh nhân về giảm triệu chứng và đáp ứng với điều trị, đặc biệt ở những bệnh nhân bị thoái hóa khớp.

Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ đáng kể đối với các biến cố tim mạch (ví dụ như tăng huyết áp, tăng lipid máu, đái tháo đường, hút thuốc lá) chỉ nên được điều trị bằng celecoxib sau khi đã cân nhắc cẩn thận.

Các chất ức chế chọn lọc COX-2 không thay thế cho axit acetylsalicylic trong điều trị dự phòng các bệnh huyết khối tim mạch do không có tác dụng chống kết tập tiểu cầu. Do đó, không nên ngừng các liệu pháp chống kết tập tiểu cầu.

Giữ nước và phù nề

Cũng như các sản phẩm thuốc có tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin khác, tình trạng giữ nước và phù nề đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng celecoxib. Do đó, nên sử dụng celecoxib một cách thận trọng cho 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 do bất kỳ lý do nào khác, vì ức chế prostaglandin có thể làm suy giảm chức năng thận và giữ nước. Cũng cần thận trọng ở những bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu hoặc có nguy cơ giảm thể tích máu.

Tăng huyết áp

Như với tất cả các NSAIDS, celecoxib có thể dẫn đến sự khởi đầu của bệnh tăng huyết áp mới hoặc làm trầm trọng thêm bệnh tăng huyết áp đã có từ trước, một trong hai điều này có thể góp phần làm tăng tỷ lệ các biến cố tim mạch. Do đó, huyết áp cần được theo dõi chặt chẽ trong thời gian bắt đầu điều trị bằng celecoxib và trong suốt quá trình điều trị.

Tác dụng trên gan và thận

Chức năng thận hoặc gan bị suy giảm và đặc biệt là rối loạn chức năng tim có nhiều khả năng xảy ra hơn ở người cao tuổi và do đó cần duy trì sự giám sát thích hợp về mặt y tế.

NSAID, bao gồm celecoxib, có thể gây độc cho thận. Các thử nghiệm lâm sàng với celecoxib đã cho thấy các tác dụng trên thận tương tự như các tác dụng được quan sát với các NSAID so sánh. Những bệnh nhân có nguy cơ nhiễm độc thận cao nhất là những người bị suy giảm chức năng thận, suy tim, rối loạn chức năng gan, những người đang dùng thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển (ACE), thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và người cao tuổi. Những bệnh nhân này nên được theo dõi cẩn thận trong khi điều trị bằng celecoxib.

Một số trường hợp phản ứng gan nghiêm trọng, bao gồm viêm gan tối cấp (một số dẫn đến tử vong), hoại tử gan và suy gan (một số có kết quả tử vong hoặc cần ghép gan), đã được báo cáo với celecoxib. Trong số các trường hợp được báo cáo về thời gian khởi phát, hầu hết các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng trên gan phát triển trong vòng một tháng sau khi bắt đầu điều trị bằng celecoxib.

596.
3 T
HÀ
PH
GH
IPH
HỒ

Nếu trong quá trình điều trị, bệnh nhân xấu đi ở bất kỳ chức năng nào của hệ cơ quan được mô tả ở trên, cần thực hiện các biện pháp thích hợp và nên xem xét việc ngừng điều trị bằng celecoxib.

Ức chế CYP2D6

Celecoxib ức chế CYP2D6. Mặc dù nó không phải là chất ức chế mạnh enzym này, nhưng có thể cần giảm liều đối với các sản phẩm thuốc được chuẩn độ liều riêng lẻ được chuyển hóa bởi CYP2D6.

Chuyển hóa kém CYP2C9

Bệnh nhân được biết là người chuyển hóa kém CYP2C9 nên được điều trị thận trọng.

Phản ứng quá mẫn trên da và toàn thân

Các phản ứng da nghiêm trọng, một số gây tử vong, bao gồm viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc, đã được báo cáo rất hiếm khi liên quan đến việc sử dụng celecoxib (xem Tác dụng không mong muốn). Bệnh nhân có những phản ứng này sớm trong quá trình điều trị dường như có nguy cơ cao nhất: sự khởi đầu của phản ứng xảy ra trong phần lớn các trường hợp trong tháng đầu điều trị. Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (bao gồm phản vệ, phù mạch và hội chứng DRESS, hoặc hội chứng quá mẫn), đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng celecoxib (xem Tác dụng không mong muốn). Bệnh nhân có tiền sử dị ứng sulfonamide hoặc bất kỳ dị ứng thuốc nào có thể có nhiều nguy cơ bị phản ứng da nghiêm trọng hoặc phản ứng quá mẫn (xem Chống chỉ định).

Chung

Celecoxib có thể che dấu sốt và các dấu hiệu viêm khác.

Sử dụng với thuốc chống đông máu đường uống

Một số bệnh nhân đang điều trị đồng thời với warfarin, các hiện tượng chảy máu nghiêm trọng đã tử vong. Tăng thời gian prothrombin (INR) khi điều trị đồng thời đã được báo cáo. Do đó, điều này cần được theo dõi chặt chẽ ở những bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông máu đường uống loại warfarin/coumarin, đặc biệt khi bắt đầu điều trị bằng celecoxib hoặc thay đổi liều celecoxib (xem Tương tác, tương kỵ của thuốc). Sử dụng đồng thời thuốc chống đông máu với NSAIDS có thể làm tăng nguy cơ chảy máu. Cần thận trọng khi kết hợp celecoxib với warfarin hoặc các thuốc chống đông máu đường uống khác, bao gồm các thuốc chống đông máu mới (ví dụ: apixaban, dabigatran và rivaroxaban).

Tá dược

Viên nang ABICOXIB 200MG chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật (chuột và thỏ) đã cho thấy độc tính đối với sinh sản, bao gồm cả dị tật (xem Chống chỉ định). Ức chế tổng hợp prostaglandin có thể ảnh hưởng xấu đến thai kỳ. Dữ liệu từ các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy tăng nguy cơ sảy thai tự nhiên sau khi sử dụng các chất ức chế tổng hợp prostaglandin trong thời kỳ đầu mang thai. Khả năng rủi ro ở người trong thai kỳ vẫn chưa được biết, nhưng không thể loại trừ. Celecoxib, cũng như các sản phẩm thuốc khác ức chế tổng hợp prostaglandin, có thể gây dãn tử cung và đóng ống động mạch sớm trong ba tháng cuối.

Trong ba tháng giữa hoặc ba tháng cuối của thai kỳ, NSAID bao gồm celecoxib có thể gây rối loạn chức năng thận của thai nhi, dẫn đến giảm thể tích nước ối hoặc thiếu ối trong những trường hợp nghiêm trọng. Những tác dụng như vậy có thể xảy ra ngay sau khi bắt đầu điều trị và thường có thể hồi phục khi ngừng thuốc.

Celecoxib được chống chỉ định trong thời kỳ mang thai và phụ nữ có thể mang thai (xem phần Chống chỉ định và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Nếu phụ nữ có thai trong thời gian điều trị, nên ngừng dùng celecoxib.

Thời kỳ cho con bú

Celecoxib được bài tiết qua sữa của chuột đang cho con bú ở nồng độ tương tự như trong huyết tương. Sử dụng celecoxib cho một số ít phụ nữ đang cho con bú đã cho thấy khả năng chuyển celecoxib vào sữa mẹ rất thấp. Phụ nữ dùng ABICOXIB 200MG không nên cho con bú.

Khả năng sinh sản

Dựa trên cơ chế hoạt động, việc sử dụng NSAID, bao gồm celecoxib, có thể trì hoãn hoặc ngăn giải phóng trứng, có liên quan đến vô sinh có thể hồi phục ở một số phụ nữ.

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

ABICOXIB 200MG có thể có ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc.

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

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác dược lực học:

Thuốc chống đông máu

Hoạt động chống đông máu nên được theo dõi đặc biệt trong vài ngày đầu sau khi bắt đầu hoặc thay đổi liều celecoxib ở những bệnh nhân đang dùng warfarin hoặc các thuốc chống đông máu khác vì những bệnh nhân này có nguy cơ tăng biến chứng chảy máu. Do đó, bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu đường uống cần được theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin của họ, đặc biệt trong vài ngày đầu khi bắt đầu điều trị bằng celecoxib hoặc thay đổi liều celecoxib (xem phần 4.4). Các biến cố chảy máu liên quan đến tăng thời gian prothrombin đã được báo cáo, chủ yếu ở người cao tuổi, ở những bệnh nhân dùng celecoxib đồng thời với warfarin, một số trường hợp tử vong.

Thuốc chống tăng huyết áp

NSAID có thể làm giảm tác dụng của các sản phẩm thuốc chống tăng huyết áp bao gồm thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, thuốc lợi tiểu và thuốc chẹn kênh beta. Đối với NSAID, nguy cơ suy thận cấp, thường có thể hồi phục, có thể tăng lên ở một số bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương (ví dụ bệnh nhân mất nước, bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu hoặc bệnh nhân cao tuổi) khi dùng thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, và / hoặc thuốc lợi tiểu được kết hợp với NSAID, bao gồm celecoxib (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Do đó, nên thận trọng khi kết hợp, đặc biệt là ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần được cung cấp đủ nước và nên theo dõi chức năng thận đồng thời và định kỳ sau khi bắt đầu điều trị.

Trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 28 ngày ở bệnh nhân tăng huyết áp giai đoạn I và II có kiểm soát lisinopril, việc sử dụng celecoxib 200 mg x 2 lần/ngày không làm tăng huyết áp đáng kể về mặt lâm sàng, khi so sánh với điều trị giả dược, huyết áp tâm thu hoặc huyết áp tâm trương trung bình hàng ngày được xác định bằng cách sử dụng thiết bị theo dõi huyết áp lưu động 24 giờ. Trong số những bệnh nhân được điều trị bằng celecoxib 200 mg x 2 lần/ngày, 48% được coi là không đáp ứng với lisinopril tại lần khám cuối cùng (được định nghĩa là huyết áp tâm trương > 90 mmHg hoặc huyết áp tâm trương tăng > 10% so với ban đầu), so với 27% bệnh nhân được điều trị bằng giả dược; sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

Ciclosporin và tacrolimus

Sử dụng đồng thời NSAID và ciclosporin hoặc tacrolimus có thể làm tăng độc tính với thận của ciclosporin hoặc tacrolimus. Chức năng thận nên được theo dõi khi kết hợp celecoxib và bất kỳ

sản phẩm thuốc nào trong số này.

Axit acetylsalicylic

Celecoxib có thể được sử dụng với axit acetylsalicylic liều thấp nhưng không thay thế cho axit acetylsalicylic trong điều trị dự phòng các biến cố tim mạch. Trong các nghiên cứu đã được đề trình, cũng như với các NSAID khác, tăng nguy cơ loét đường tiêu hóa hoặc các biến chứng đường tiêu hóa khác so với việc sử dụng celecoxib một mình khi dùng đồng thời với axit acetylsalicylic liều thấp (xem phần Dược lực học).

Tương tác dược động học:

Ảnh hưởng của celecoxib đối với các sản phẩm thuốc khác

Ức chế CYP2D6

Celecoxib là chất ức chế CYP2D6. Nồng độ trong huyết tương của các sản phẩm thuốc là cơ chất của enzym này có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời celecoxib. Ví dụ về các sản phẩm thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6 là thuốc chống trầm cảm (ba vòng và SSRI), thuốc an thần kinh, các sản phẩm thuốc chống loạn nhịp, v.v. Liều của chất nền CYP2D6 có thể giảm khi bắt đầu điều trị bằng celecoxib và tăng lên khi chấm dứt điều trị bằng celecoxib.

Dùng đồng thời celecoxib 200 mg hai lần mỗi ngày làm tăng nồng độ dextromethorphan và metoprolol (chất nền CYP2D6) trong huyết tương lần lượt 2,6 lần và 1,5 lần. Những sự gia tăng này là do celecoxib ức chế chuyển hóa chất nền CYP2D6.

Ức chế CYP2C19

Các nghiên cứu in vitro đã cho thấy một số tiềm năng ức chế sự trao đổi chất do CYP2C19 xúc tác của celecoxib. Ý nghĩa lâm sàng của phát hiện in vitro này vẫn chưa được biết. Ví dụ về các sản phẩm thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C19 là diazepam, citalopram và imipramin.

Methotrexat

Ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, celecoxib không ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến dược động học (độ thanh thải trong huyết tương hoặc thận) của methotrexat (ở liều thấp khớp). Tuy nhiên, cần theo dõi đầy đủ độc tính liên quan đến methotrexat khi kết hợp hai sản phẩm thuốc này.

Lithi

Ở những người khỏe mạnh, sử dụng đồng thời celecoxib 200 mg x 2 lần / ngày với lithi 450 mg x 2 lần / ngày đã làm tăng Cmax trung bình 16% và ở diện tích dưới đường cong (AUC) trung bình 18% của lithi. Do đó, bệnh nhân đang điều trị bằng lithi cần được theo dõi chặt chẽ khi bắt đầu hoặc ngừng dùng celecoxib.

Thuốc uống tránh thai

Trong một nghiên cứu tương tác, celecoxib không có tác dụng lâm sàng liên quan đến dược động học của thuốc tránh thai (1 mg norethisteron / 35 microgam ethinylestradiol).

Glibenclamid / tolbutamid

Celecoxib không ảnh hưởng đến dược động học của tolbutamid (chất nền CYP2C9), hoặc glibenclamid ở một mức độ phù hợp về mặt lâm sàng.

Ảnh hưởng của các sản phẩm thuốc khác đối với celecoxib

Người chuyển hóa kém CYP2C9

Ở những người chuyển hóa kém CYP2C9 và tăng tiếp xúc toàn thân với celecoxib, điều trị đồng thời với các chất ức chế CYP2C9 như fluconazol có thể làm tăng tiếp xúc với celecoxib. Nên tránh kết hợp như vậy ở những người chuyển hóa kém CYP2C9 đã biết (xem phần Cách dùng, Liều dùng và Dược động học).

Chất ức chế và cảm ứng CYP2C9

Vì celecoxib được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9, nên được sử dụng một nửa liều khuyến cáo



ở những bệnh nhân dùng fluconazole. Sử dụng đồng thời 200 mg celecoxib và 200 mg fluconazole một lần mỗi ngày, một chất ức chế CYP2C9 mạnh, dẫn đến tăng mức trung bình của C_{max} của celecoxib là 60% và AUC là 130%. Sử dụng đồng thời các chất cảm ứng CYP2C9 như rifampicin, carbamazepin và barbiturat có thể làm giảm nồng độ celecoxib trong huyết tương.

Ketoconazol và thuốc kháng axit

Ketoconazol hoặc thuốc kháng acid không được quan sát thấy ảnh hưởng đến dược động học của celecoxib.

Trẻ em

Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Các tác dụng không mong muốn (ADR) được liệt kê theo lớp cơ quan hệ thống và xếp hạng theo tần suất, phản ánh dữ liệu từ các nguồn sau:

- Các tác dụng không mong muốn được báo cáo ở bệnh nhân viêm xương khớp và bệnh nhân viêm khớp dạng thấp với tỷ lệ lớn hơn 0,01% ở nhóm dùng celecoxib và cao hơn so với báo cáo ở nhóm dùng giả được trong 12 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả được và/hoặc hoạt chất khác, kéo dài đến 12 tuần với liều celecoxib hàng ngày từ 100 mg lên đến 800 mg. Trong các nghiên cứu bổ sung so sánh với các NSAID không chọn lọc COX-2, khoảng 7.400 bệnh nhân viêm khớp đã được điều trị bằng celecoxib với liều hàng ngày lên đến 800 mg, trong đó có khoảng 2.300 bệnh nhân được điều trị trong 1 năm hoặc lâu hơn. Các tác dụng không mong muốn quan sát được với celecoxib trong các nghiên cứu bổ sung này phù hợp với các phản ứng đối với bệnh nhân viêm xương khớp và viêm khớp dạng thấp được liệt kê trong Bảng 1.
- Các tác dụng không mong muốn được báo cáo với tỷ lệ xuất hiện cao hơn giả được cho những đối tượng được điều trị bằng celecoxib 400 mg/ngày trong các thử nghiệm phòng ngừa polyp dài hạn kéo dài đến 3 năm (Thử nghiệm phòng ngừa u tuyến bằng Celecoxib (APC) và Phòng ngừa Polyp đại tràng rải rác đại trực tràng (PreSAP); xem phần 5.1, An toàn tim mạch - các nghiên cứu dài hạn liên quan đến bệnh nhân có polyp tuyến rải rác).
- Các tác dụng không mong muốn của thuốc giám sát sau hậu mại cũng như được báo cáo tự phát trong thời gian ước tính có khoảng > 70 triệu bệnh nhân được điều trị bằng celecoxib (các liều lượng, thời lượng và chỉ định khác nhau). Dữ liệu thử nghiệm đã được tham khảo để ước tính tần suất được lấy từ các báo cáo hậu mại. Tần suất dựa trên phân tích tổng hợp tích lũy với tổng hợp các thử nghiệm thể hiện mức độ phơi nhiễm ở 38102 bệnh nhân.
- Tần suất ADR được định nghĩa như sau: rất thường gặp (> 10%), thường gặp (> 1% và < 10%), ít gặp (> 0,1% và < 1%), hiếm gặp (> 0,01% và < 0,1%), rất hiếm gặp (< 0,01%). Các ADR trong Bảng 1 được liệt kê theo hệ cơ quan và xếp thứ tự theo tần suất giảm dần.

Các tác dụng không mong muốn của thuốc trong các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm giám sát của celecoxib (các thuật ngữ ưu tiên của MedDRA) ^{1,2}

Nhiễm trùng và nhiễm độc

- Thường gặp: Viêm xoang, nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm họng, nhiễm trùng đường tiết niệu

Rối loạn hệ máu và bạch huyết

- Ít gặp: Thiếu máu
- Hiếm gặp: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu
- Thiếu máu bất sản⁴

Rối loạn hệ miễn dịch

- Thường gặp: Quá mẫn
- Rất hiếm gặp: Sốc phản vệ⁴, phản ứng phản vệ⁴

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

- Ít gặp: Tăng kali máu

Rối loạn tâm thần

- Thường gặp: Mất ngủ
- Ít gặp: Lo lắng, trầm cảm, mệt mỏi
- Hiếm gặp: Trạng thái bối rối, ảo giác⁴

Rối loạn hệ thần kinh

- Thường gặp: Chóng mặt, tăng trương lực, nhức đầu⁴
- Ít gặp: Nhồi máu não¹, loạn cảm, buồn ngủ
- Hiếm gặp: Mất điều hòa, rối loạn chức năng
- Rất hiếm gặp: Xuất huyết nội sọ (bao gồm xuất huyết nội sọ gây tử vong)⁴, viêm màng não vô khuẩn⁴, động kinh (bao gồm cơn lâm trâm trọng hơn động kinh)⁴, mất vị giác⁴, mất khứu giác⁴

Rối loạn mắt:

- Ít gặp: Nhìn mờ, viêm kết mạc⁴
- Hiếm gặp: Xuất huyết mắt⁴
- Rất hiếm gặp: Tắc động mạch võng mạc⁴, tắc tĩnh mạch võng mạc⁴

Rối loạn tai và tai trong

- Ít gặp: ù tai, giảm âm lượng¹

Rối loạn tim

- Thường gặp: Nhồi máu cơ tim¹
- Ít gặp: Suy tim, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh
- Hiếm gặp: Rối loạn nhịp tim⁴

Rối loạn mạch máu

- Rất thường gặp: Tăng huyết áp¹ (bao gồm tăng huyết áp nặng hơn)
- Hiếm gặp: Thuyên tắc phổi⁴, đỏ mắt⁴
- Rất hiếm gặp: Viêm mạch máu⁴

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:

- Thường gặp: Viêm mũi, ho, khó thở¹
- Ít gặp: Co thắt phế quản⁴
- Hiếm gặp: Viêm phổi⁴

Rối loạn tiêu hóa

- Thường gặp: Buồn nôn⁴, đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, đầy hơi, nôn¹, khó nuốt¹
- Ít gặp: Táo bón, viêm dạ dày, viêm miệng, viêm đường tiêu hóa (bao gồm cả lâm trâm trọng thêm tình trạng viêm đường tiêu hóa), trào ngược
- Hiếm gặp: Xuất huyết dạ dày-ruột⁴, loét tá tràng, loét dạ dày, loét thực quản, loét ruột, loét ruột già, thủng ruột, viêm thực quản, di tiêu phân đen, viêm tụy, viêm đại tràng⁴

Rối loạn gan mật

- Ít gặp: Chức năng gan bất thường, men gan tăng (bao gồm tăng SGOT* và SGPT*)
- Hiếm gặp: Viêm gan⁴
- Rất hiếm gặp: Suy gan⁴ (đôi khi gây tử vong hoặc cần ghép gan), viêm gan tối cấp⁴ (một số dẫn đến tử vong), hoại tử gan⁴, ứ mật⁴, viêm gan ứ mật⁴, vàng da⁴

Rối loạn da và mô dưới da:

- Thường gặp: Phát ban, ngứa (bao gồm ngứa toàn thân)
- Ít gặp: Mề đay, bầm máu⁴
- Hiếm gặp:

- Rất hiếm gặp: Viêm da tróc vảy⁴, ban đỏ đa dạng⁴, hội chứng Stevens-Johnson⁴, hoại tử biểu bì nhiễm độc⁴, phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)⁴, mụn mủ ngoại ban tổng quát cấp tính (AGEP)⁴, viêm da bóng nước⁴

Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết

- Thường gặp: Đau khớp⁴
- Ít gặp: Co thắt cơ (chuột rút ở chân)
- Rất hiếm gặp: Viêm cơ⁴

Rối loạn thận và tiết niệu

- Ít gặp: Creatinin máu tăng, urê máu tăng
- Hiếm gặp: Suy thận cấp độ⁴, hạ natri máu độ⁴
- Rất hiếm gặp: Viêm thận mô kẽ⁴, hội chứng thận hư⁴, viêm cầu thận tổn thương tối thiểu⁴

Rối loạn hệ thống sinh sản và tuyến vú

- Hiếm gặp: Rối loạn kinh nguyệt⁴
- Không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có): Vô sinh nữ (nữ giảm sinh)

Rối loạn toàn thân và tại chỗ

- Thường gặp: Bệnh giống cúm, phù nề ngoại vi / giữ nước
- Ít gặp: Phù mắt, đau ngực⁴

Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng

- Thường gặp: Chấn thương (chấn thương do tai nạn)

*SGOT - glutamic oxaloacetic transaminase huyết thanh

SGPT - glutamic pyruvic transaminase trong huyết thanh

¹ Tác dụng không mong muốn của thuốc xảy ra trong các thử nghiệm phòng ngừa polyp, đại diện cho các đối tượng được điều trị bằng celecoxib 400 mg mỗi ngày trong 2 thử nghiệm lâm sàng kéo dài đến 3 năm (thử nghiệm APC và PreSAP). Các tác dụng không mong muốn của thuốc được liệt kê ở trên đối với các thử nghiệm phòng ngừa polyp chỉ là những phản ứng đã được ghi nhận trước đây trong kinh nghiệm giám sát hậu mại, hoặc đã xảy ra thường xuyên hơn so với các thử nghiệm viêm khớp.

² Ngoài ra, các phản ứng bất lợi chưa được biết sau đây đã xảy ra trong các thử nghiệm phòng ngừa polyp, đại diện cho các đối tượng được điều trị bằng celecoxib 400 mg mỗi ngày trong 2 thử nghiệm lâm sàng kéo dài đến 3 năm (thử nghiệm APC và PreSAP):

Thường gặp: đau thắt ngực, hội chứng ruột kích thích, sỏi thận, creatinin máu tăng, u xơ tiền liệt tuyến, tăng cân. **Ít gặp:** nhiễm vi khuẩn helicobacter, herpes zoster, viêm quầng, viêm phế quản phổi, viêm mê đạo, nhiễm trùng nước, u mỡ, thủy tinh thể, xuất huyết kết mạc, huyết khối tĩnh mạch sâu, chứng khó tiêu, xuất huyết do trĩ, đi tiêu thường xuyên, loét miệng, viêm da dị ứng, hạch, tiêu đêm, căng tức ngực, gãy xương chi dưới, tăng natri máu.

³ Phụ nữ có ý định mang thai bị loại khỏi tất cả các thử nghiệm, do đó việc tham khảo cơ sở dữ liệu thử nghiệm về tần suất của sự kiện này là không hợp lý.

⁴ Tần suất dựa trên phân tích tổng hợp tích lũy với tổng hợp các thử nghiệm đại diện cho phổi nhiễm ở 38102 bệnh nhân.

Trong dữ liệu cuối cùng từ các thử nghiệm APC và PreSAP ở những bệnh nhân được điều trị bằng celecoxib 400 mg mỗi ngày trong tối đa 3 năm (dữ liệu tổng hợp từ cả hai thử nghiệm; xem phần 5.1 để biết kết quả từ các thử nghiệm riêng lẻ), tỷ lệ nhồi máu cơ tim vượt mức so với giả được là 7,6 biến cố trên 1.000 bệnh nhân (không phổ biến) và không có tỷ lệ đột quỵ (không phân biệt loại) vượt quá so với giả được.

Báo cáo các phản ứng phụ nghi ngờ

Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ sau khi lưu hành sản phẩm thuốc là rất quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích / rủi ro của sản phẩm thuốc. Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng bất lợi nào bị nghi ngờ thông qua Chương trình Thẻ vàng tại www.mhra.gov.uk/yellowcard hoặc tìm kiếm Thẻ vàng MHRA trong Google Play hoặc Apple App Store.

***Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Nếu có biểu hiện độc hại thận trong khi điều trị celecoxib, cần phải ngừng thuốc, thường chức năng thận sẽ trở về mức trước điều trị sau khi ngừng điều trị thuốc.

Test gan có thể tăng (gấp 3 lần mức bình thường ở giới hạn cao). Sự tăng này có thể tiến triển, hoặc không thay đổi hoặc chỉ tạm thời trong một thời gian khi tiếp tục điều trị. Nhưng nếu có biểu hiện nặng của viêm gan (vàng da, biểu hiện suy gan...) phải ngừng ngay thuốc.

Nói chung, khi dùng với liều thông thường và ngắn ngày, celecoxib dung nạp tốt.

11. Quá liều và cách xử trí

Dữ liệu lâm sàng về quá liều còn hạn chế. Người khỏe mạnh dùng liều lên đến 1200 mg/ngày đơn liều hoặc 1200 mg x 2 lần/ngày trong 9 ngày mà không có tác dụng không mong muốn đáng kể về mặt lâm sàng. Trong trường hợp nghi ngờ quá liều, cần cung cấp dịch vụ chăm sóc y tế hỗ trợ thích hợp, ví dụ bằng cách loại bỏ chất chứa trong dạ dày, giám sát lâm sàng và, nếu cần, tổ chức điều trị triệu chứng. Lọc máu không phải là một phương pháp hiệu quả để loại bỏ sản phẩm thuốc do liên kết với protein cao.

12. Các đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc chống viêm và giảm đau không steroid, NSAIDs, Coxibs, mã ATC: M01AH01.

Cơ chế hoạt động

Celecoxib là một chất ức chế chọn lọc COX-2 đường uống, ở khoảng liều lâm sàng (200-400 mg mỗi ngày). Không thấy có sự ức chế có ý nghĩa thống kê đối với COX-1 (được đánh giá là ức chế *ex vivo* hình thành thromboxane B₂ [TxB₂]) trong phạm vi liều này ở những người tình nguyện khỏe mạnh.

Tác dụng dược lực học

Cyclooxygenase chịu trách nhiệm tạo ra các prostaglandin. COX-1 và COX-2 được xác định là 2 đồng dạng của nó. COX-2 là dạng đồng phân của enzym gây ra bởi các kích thích tiền viêm và chịu trách nhiệm chính trong việc tổng hợp các chất trung gian prostanoid gây đau, viêm và sốt. COX-2 cũng tham gia vào quá trình rụng trứng, làm tổ và đóng ống động mạch, điều hòa chức năng thận và các chức năng của hệ thần kinh trung ương (cảm ứng sốt, cảm nhận cơn đau và chức năng nhận thức). Nó cũng có thể đóng một vai trò trong việc chữa lành vết loét. COX-2 đã được xác định trong mô xung quanh vết loét dạ dày ở người nhưng mức độ liên quan của nó đối với việc chữa lành vết loét vẫn chưa được xác định.

Sự khác biệt về hoạt tính chống kết tập tiểu cầu giữa một số NSAID ức chế COX-1 và thuốc ức chế chọn lọc COX-2 có thể có ý nghĩa lâm sàng ở những bệnh nhân có nguy cơ bị phản ứng huyết khối. Thuốc ức chế chọn lọc COX-2 làm giảm sự hình thành của prostacyclin toàn thân (và do đó có thể ở nội mạc) mà không ảnh hưởng đến thromboxan của tiểu cầu.

Celecoxib là một pyrazole có nhóm thế diaryl, tương tự về mặt hóa học với các sulfonamid không chứa cấu trúc arylamin khác (ví dụ: thiazid, furosemid) nhưng khác với arylamin sulfonamid (ví dụ như sulfamethoxizol và các kháng sinh sulfonamid khác).

Ảnh hưởng lên sự hình thành Thromboxan B₂ phụ thuộc vào liều lượng đã được quan sát thấy sau khi dùng liều cao celecoxib. Tuy nhiên, ở những đối tượng khỏe mạnh, trong các nghiên cứu

liều nhỏ với 600 mg BID (gấp ba lần liều khuyến cáo cao nhất) celecoxib không có ảnh hưởng đến kết tập tiểu cầu và thời gian chảy máu so với giả dược.

Hiệu quả lâm sàng và an toàn

Một số nghiên cứu lâm sàng đã được thực hiện khẳng định tính hiệu quả và an toàn trong các bệnh viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp và viêm cột sống dính khớp. Celecoxib đã được đánh giá điều trị chứng viêm và đau của viêm xương khớp đầu gối và hông ở khoảng 4200 bệnh nhân trong các thử nghiệm có đối chứng với giả dược và hoạt chất khác trong thời gian lên đến 12 tuần. Nó cũng được đánh giá điều trị chứng viêm và đau của bệnh viêm khớp dạng thấp ở khoảng 2100 bệnh nhân trong các thử nghiệm có đối chứng với giả dược và hoạt chất khác trong thời gian lên đến 24 tuần. Celecoxib ở liều hàng ngày 200 mg - 400 mg giúp giảm đau trong vòng 24 giờ sau khi dùng thuốc. Celecoxib được đánh giá để điều trị triệu chứng viêm cột sống dính khớp ở 896 bệnh nhân trong các thử nghiệm giả dược và có đối chứng tích cực trong thời gian lên đến 12 tuần. Celecoxib ở liều 100 mg x 2 lần/ngày, 200 mg x 1 lần/ngày, 200 mg x 2 lần/ngày và 400 mg x 1 lần/ngày cho thấy sự cải thiện đáng kể về cơn đau và chức năng trong viêm cột sống dính khớp.

Năm nghiên cứu đối chứng mù đôi ngẫu nhiên đã được tiến hành bao gồm nội soi đường tiêu hóa trên theo lịch trình ở khoảng 4500 bệnh nhân không bị loét ban đầu (liều celecoxib từ 50 mg - 400 mg x 2 lần/ngày). Trong các nghiên cứu nội soi 12 tuần, celecoxib (100 - 800 mg mỗi ngày) có liên quan đến nguy cơ loét dạ dày tá tràng thấp hơn đáng kể so với naproxen (1000 mg mỗi ngày) và ibuprofen (2400 mg mỗi ngày). Dữ liệu không nhất quán so với diclofenac (150 mg mỗi ngày). Trong hai trong số các nghiên cứu kéo dài 12 tuần, tỷ lệ bệnh nhân loét dạ dày tá tràng qua nội soi không khác biệt đáng kể giữa giả dược và celecoxib 200 mg x 2 lần/ngày và 400 mg x 2 lần/ngày.

Trong một nghiên cứu tiền cứu về kết quả an toàn lâu dài (thời gian từ 6 đến 15 tháng, nghiên cứu CLASS), 5.800 bệnh nhân viêm xương khớp và 2.200 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được dùng celecoxib 400 mg x 2 lần/ngày (gấp 4 lần và gấp 2 lần liều khuyến cáo về viêm xương khớp và viêm khớp dạng thấp), ibuprofen 800 mg x 3 lần/ngày hoặc diclofenac 75 mg x 2 lần/ngày (cả ở liều điều trị). 22% bệnh nhân tham gia đã dùng đồng thời với axit acetylsalicylic liều thấp (≤ 325 mg / ngày), chủ yếu để dự phòng biến cố tim mạch. Đối với các vết loét phức tạp (được định nghĩa là xuất huyết tiêu hóa, thủng hoặc tắc nghẽn) celecoxib không khác biệt đáng kể so với ibuprofen hoặc diclofenac riêng lẻ. Ngoài ra, đối với nhóm NSAID kết hợp, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với các vết loét phức tạp (RR 0,77, 95% CI 0,41-1,46, dựa trên toàn bộ thời gian nghiên cứu). Đối với điểm cuối kết hợp, loét phức tạp và có triệu chứng, tỷ lệ mắc thấp hơn đáng kể ở nhóm celecoxib so với nhóm NSAID, RR 0,66 95% CI 0,45-0,97 nhưng không phải giữa celecoxib và diclofenac. Những bệnh nhân dùng celecoxib và đồng thời với axit acetylsalicylic liều thấp có tỷ lệ loét phức tạp cao gấp 4 lần so với những người chỉ dùng celecoxib. Tỷ lệ giảm hemoglobin có ý nghĩa lâm sàng (> 2 g/dL), được xác nhận bằng xét nghiệm lặp lại, thấp hơn đáng kể ở bệnh nhân dùng celecoxib so với nhóm NSAID, RR 0,29 95% CI 0,17-0,48. Tỷ lệ thấp hơn đáng kể của biến cố này với celecoxib được duy trì khi có hoặc không sử dụng axit acetylsalicylic.

Trong một nghiên cứu tiền cứu ngẫu nhiên về độ an toàn trong 24 tuần ở những bệnh nhân ≥ 60 tuổi hoặc có tiền sử loét dạ dày tá tràng [loại trừ những người sử dụng axit acetylsalicylic (ASA)], tỷ lệ bệnh nhân giảm hemoglobin (≥ 2 g / dL) và / hoặc hematocrit ($\geq 10\%$) được xác định hoặc giả định do chảy máu đường tiêu hóa (GI), ở những bệnh nhân được điều trị bằng celecoxib 200 mg x 2 lần / ngày (N = 2238) thấp hơn so với bệnh nhân được điều trị bằng diclofenac SR 75 mg x 2 lần/ngày cộng với omeprazol 20 mg 1 lần/ngày (N = 2246) (0,2% so với 1,1% đối với

trường hợp xác định do GI, $p = 0,004$; 0,4% so với 2,4% đối với trường hợp giả định do GI, $p = 0,0001$). Tỷ lệ các biến chứng đường tiêu hóa biểu hiện lâm sàng như thủng, tắc nghẽn hoặc xuất huyết là rất thấp và không có sự khác biệt giữa các nhóm điều trị (4-5 mỗi nhóm).

An toàn tim mạch - các nghiên cứu dài hạn liên quan đến các đối tượng có polyp tuyến rải rác

Hai nghiên cứu liên quan đến các đối tượng có polyp tuyến rải rác được thực hiện với celecoxib, tức là thử nghiệm APC và thử nghiệm PreSAP. Trong thử nghiệm APC, có sự gia tăng số ca tử vong liên quan đến liều lượng celecoxib trong chỉ tiêu đánh giá tổng hợp do biến cố tim mạch, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ (đã được đánh giá) so với giả được trong 3 năm điều trị. Thử nghiệm PreSAP không cho thấy nguy cơ gia tăng có ý nghĩa thống kê đối với cùng một chỉ tiêu đánh giá tổng hợp.

Trong thử nghiệm APC, rủi ro tương đối của tử vong do biến cố tim mạch, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ là 3,4 (95% CI 1,4 - 8,5) với celecoxib 400 mg hai lần mỗi ngày và 2,8 (95% CI 1,1 - 7,2) với celecoxib 200 mg x 2 lần / ngày, so với giả được đối với chỉ tiêu đánh giá tổng hợp (đã được đánh giá). Tỷ lệ tích lũy cho chỉ tiêu đánh giá tổng hợp này trong 3 năm lần lượt là 3,0% (20/671 đối tượng) và 2,5% (17/685 đối tượng), so với 0,9% (6/679 đối tượng) đối với giả được. Sự gia tăng cả hai nhóm liều celecoxib so với giả được chủ yếu là do tăng tần suất nhồi máu cơ tim.

Trong thử nghiệm PreSAP, nguy cơ tương đối so với giả được đối với cùng chỉ tiêu đánh giá tổng hợp này (đã được đánh giá) là 1,2 (95% CI 0,6 - 2,4) với celecoxib 400 mg ngày một lần so với giả được. Tỷ lệ tích lũy chỉ tiêu đánh giá tổng hợp này trong 3 năm lần lượt là 2,3% (21/933 đối tượng) và 1,9% (12/628 đối tượng). Tỷ lệ nhồi máu cơ tim (đã được đánh giá) là 1,0% (9/933 đối tượng) với celecoxib 400 mg một lần mỗi ngày và 0,6% (4/628 đối tượng) với giả được.

Dữ liệu từ một nghiên cứu dài hạn thứ ba, ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), không cho thấy nguy cơ mắc bệnh tim mạch tăng lên đáng kể khi dùng celecoxib 200 mg x 2 lần/ngày so với giả được. Nguy cơ tương đối so với giả được về chỉ tiêu đánh giá tổng hợp tương tự (tử vong do biến cố tim mạch, nhồi máu cơ tim, đột quỵ) là 1,14 (95% CI 0,61 - 2,15) với celecoxib 200 mg x 2 lần / ngày. Tỷ lệ nhồi máu cơ tim là 1,1% (8/717 bệnh nhân) với celecoxib 200 mg x 2 lần / ngày và 1,2% (13/1070 bệnh nhân) với giả được.

Đánh giá ngẫu nhiên tiềm năng về tính an toàn tích hợp celecoxib so với ibuprofen hoặc naproxen (Prospective randomised evaluation of celecoxib integrated safety vs. ibuprofen or naproxen - PRECISION)

Nghiên cứu PRECISION là một nghiên cứu mù đôi về an toàn tim mạch ở bệnh nhân viêm xương khớp (OA) hoặc viêm khớp dạng thấp (RA) có hoặc có nguy cơ cao mắc bệnh tim mạch so sánh giữa Celecoxib (200-400 mg mỗi ngày) với Naproxen (750-1 000 mg hàng ngày) và Ibuprofen (1 800-2 400 mg mỗi ngày). Tiêu chí chính, Dual Antiplatelet Therapy (APT), là một tổ hợp được đánh giá độc lập về tử vong do tim mạch (bao gồm tử vong do xuất huyết), nhồi máu cơ tim

không tử vong hoặc đột quỵ không tử vong. Nghiên cứu được lập kế hoạch với 80% sức mạnh để đánh giá sự không thua kém. Tất cả bệnh nhân đều được kê toa esomeprazole nhãn mở (20-40 mg) để bảo vệ dạ dày. Những bệnh nhân đang dùng aspirin liều thấp được tiếp tục điều trị, lúc ban đầu gần một nửa số đối tượng đang sử dụng aspirin. Tiêu chí đánh giá cấp hai và cấp ba bao gồm tim mạch, kết quả tiêu hóa và thận. Liều trung bình được phân phối là 209 ± 37 mg / ngày đối với Celecoxib, 2045 ± 246 đối với Ibuprofen và 852 ± 103 đối với Naproxen.

Về tiêu chí đánh giá chính, Celecoxib, so với naproxen hoặc ibuprofen, đáp ứng tất cả bốn yêu cầu không kém chất lượng được chỉ định trước, xem Bảng 1.

Các tiêu chí thứ hai và thứ ba được đánh giá độc lập khác bao gồm kết quả tim mạch, tiêu hóa và thận. Ngoài ra, có một nghiên cứu cơ bản kéo dài 4 tháng tập trung vào tác động của ba sản phẩm thuốc trên huyết áp được đo bằng theo dõi lưu động (ABPM).

Bảng 1. Phân tích sơ cấp về tiêu chí đánh giá tổng hợp APTC

Phân tích ý định điều trị (Intent-To-Treat Analysis - ITT, đến tháng 30)			
	Celecoxib 100-200 mg x 2 lần/ngày	Ibuprofen 600-800 mg x 3 lần/ngày	Naproxen 375-500 mg x 2 lần/ngày
N	8.072	8.040	7.969
Đối tượng với sự kiện	188 (2,3%)	218 (2,7%)	201 (2,5%)
So sánh từng đôi một	Celecoxib so với Naproxen	Celecoxib so với Ibuprofen	Ibuprofen so với Naproxen
HR (95% CI)	0,93 (0,76, 1,13)	0,86 (0,70, 1,04)	1,08 (0,89, 1,31)
Phân tích ý định điều trị đã sửa đổi (Modified Intent-To-Treat Analysis - mITT, đang điều trị đến tháng 43)			
	Celecoxib 100-200 mg x 2 lần/ngày	Ibuprofen 600-800 mg x 3 lần/ngày	Naproxen 375-500 mg x 2 lần/ngày
N	8.030	7.990	7.933
Đối tượng với sự kiện	134 (1,7%)	155 (1,9%)	144 (1,8%)
So sánh từng đôi một	Celecoxib so với Naproxen	Celecoxib so với Ibuprofen	Ibuprofen so với Naproxen
HR (95% CI)	0,90 (0,72, 1,14)	0,81 (0,64, 1,02)	1,12 (0,889, 1,40)

HR - Tỷ lệ rủi ro

Các kết quả tổng thể giống nhau về mặt số lượng trong các nhóm celecoxib và so sánh cho các tiêu chí cấp hai và cấp ba và nhìn chung không có phát hiện an toàn bất ngờ nào.

Kết hợp với nghiên cứu PRECISION chỉ ra rằng celecoxib ở liều thấp nhất được phê duyệt 100 mg hai lần mỗi ngày không thua kém ibuprofen liều trong khoảng 600 mg-800 mg ba lần mỗi ngày hoặc naproxen liều trong khoảng 375 mg-500 mg hai lần hàng ngày đối với các tác dụng phụ trên tim mạch. Các nguy cơ tim mạch của nhóm NSAID, bao gồm cả coxib, phụ thuộc vào liều lượng, do đó, kết quả đối với celecoxib 200 mg mỗi ngày trên tiêu chí tim mạch tổng hợp không thể ngoại suy cho phác đồ dùng liều celecoxib cao hơn.

13. Các đặc tính dược động học

Hấp thu

Celecoxib được hấp thu tốt đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khoảng 2-3 giờ. Dùng chung với thức ăn (bữa ăn nhiều chất béo) làm chậm sự hấp thu của celecoxib khoảng 1 giờ dẫn đến T_{max} khoảng 4 giờ và làm tăng sinh khả dụng khoảng 20%.

Ở những người tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh, mức phơi nhiễm toàn thân (AUC) của celecoxib là tương đương khi celecoxib được sử dụng dưới dạng nguyên viên hoặc bột trong nang pha với nước táo. Không có sự thay đổi đáng kể nào về C_{max} , T_{max} hoặc $T_{1/2}$ sau khi sử dụng bột trong nang pha với nước táo.

Phân bố

Liên kết với protein huyết tương là khoảng 97% ở nồng độ điều trị trong huyết tương và thuốc không liên kết ưu tiên với hồng cầu.

Chuyển hóa

Chuyển hóa Celecoxib chủ yếu qua trung gian cytochrom P450 2C9. Ba chất chuyển hóa không hoạt động đã được xác định trong huyết tương người, đó là alcohol, axit cacboxylic tương ứng và liên hợp glucuronid của nó.

Hoạt động của cytochrome P450 2C9 bị giảm ở những người có đa hình di truyền dẫn đến giảm hoạt động của enzym, chẳng hạn như những người đồng hợp tử đối với đa hình CYP2C9*3.

Trong một nghiên cứu dược động học về celecoxib 200 mg được dùng một lần mỗi ngày ở những người tình nguyện khỏe mạnh, có kiểu gen là CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, hoặc CYP2C9*3/*3, C_{max} trung bình và AUC_{0-24} của celecoxib vào ngày thứ 7 tương ứng gần 4 lần và 7 lần ở các đối tượng có kiểu gen là CYP2C9*3/*3 so với các kiểu gen khác. Trong ba nghiên cứu đơn liều riêng biệt, liên quan đến tổng số 5 đối tượng có kiểu gen là CYP2C9*3/*3, AUC_{0-24} liều đơn tăng khoảng 3 lần so với những người chuyển hóa bình thường. Người ta ước tính rằng tần số kiểu gen đồng hợp tử *3/*3 là 0,3-1,0% giữa các nhóm dân tộc khác nhau.

Những bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ là người chuyển hóa kém CYP2C9 dựa trên tiền sử/kinh nghiệm trước đây với các chất nền CYP2C9 khác nên được sử dụng celecoxib một cách thận trọng (xem Cách dùng, liều dùng).

Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng nào về các thông số Dược động học của celecoxib giữa người Mỹ gốc Phi cao tuổi và người da trắng.

Nồng độ celecoxib trong huyết tương tăng khoảng 100% ở phụ nữ cao tuổi (> 65 tuổi).

So với những bệnh nhân có chức năng gan bình thường, bệnh nhân suy gan nhẹ có mức tăng C_{max} trung bình là 53% và AUC của celecoxib là 26%. Các giá trị tương ứng ở bệnh nhân suy gan trung bình lần lượt là 41% và 146%. Khả năng chuyển hóa ở những bệnh nhân bị suy gan nhẹ đến trung bình tương quan tốt nhất với giá trị albumin của họ. Điều trị nên được bắt đầu với một nửa liều khuyến cáo ở bệnh nhân suy gan trung bình (với albumin huyết thanh 25-35g/l). Bệnh nhân suy gan nặng (albumin huyết thanh <25g/l) chưa được nghiên cứu và chống chỉ định dùng celecoxib ở nhóm bệnh nhân này.

Có rất ít kinh nghiệm về celecoxib ở người suy thận. Dược động học của celecoxib chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận nhưng không có khả năng thay đổi rõ rệt ở những bệnh nhân này. Vì vậy, nên thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân suy thận. Chống chỉ định suy thận nặng.

Thải trừ

Celecoxib được thải trừ chủ yếu qua quá trình chuyển hóa. Dưới 1% liều dùng được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Sự thay đổi giữa các đối tượng khi tiếp xúc với celecoxib là khoảng 10 lần. Celecoxib thể hiện dược động học không phụ thuộc vào liều lượng và thời gian trong phạm vi liều điều trị. Thời gian bán thải là 8-12 giờ. Nồng độ thuốc trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 5 ngày kể từ ngày điều trị.

14. Quy cách đóng gói

- Hộp 3 vỉ x 10 viên (vỉ nhôm - PVC)
- Hộp 10 vỉ x 10 viên (vỉ nhôm - PVC)

15. Điều kiện bảo quản

Nơi khô, dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Bảo quản trong bao bì gốc của thuốc.

16. Hạn dùng của thuốc

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. Tiêu chuẩn chất lượng

Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất



TÂM LÒNG TRƯỚC SỨC KHỎE CÔNG ĐỒNG

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM CÔNG NGHỆ CAO ABIPHA

Lô CN-2, KCN Phú Nghĩa, Xã Phú Nghĩa, Huyện Chương Mỹ, Thành phố Hà Nội

Website: www.abipha.com.vn

Điện thoại: 024 6262 7788

