



Rx- Thuốc này chỉ dùng theo đơn

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

1. Tên thuốc: Bru-200 Capsules

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

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

Để thuốc xa tầm tay trẻ em.

3. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nang cứng chứa:

Thành phần hoạt chất:

Celecoxib 200 mg

Thành phần tá dược:

Natri croscarmellose 6,0 mg, lactose 28,0 mg, povidone 5,0 mg, natri starch glycolate 5,0 mg, tinh bột ngô 10,0, natri lauryl sulphate 12,0 mg, isopropyl alcohol vừa đủ (dung môi bay hơi trong quá trình sản xuất), vỏ nang cứng gelatin cỡ số 1 (thành phần vỏ nang cứng gelatin- Thân nang- Gelatin 31,6084 mg, titan dioxide 0,635 mg, natri lauryl sulphate 0,0756 mg, nước tinh khiết 5,481 mg; Nắp nang- gelatin 21,0214 mg, titan dioxide 0,2822 mg, carmosine supra 0,029 g, ponceau 4R supra 0,1554 mg, sunset yellow FCF 0,0134 mg, natri lauryl sulphate 0,0504 mg, nước tinh khiết 3,654 mg

4. Dạng bào chế: Viên nang cứng

Mô tả: Viên nang cứng số 2 có nắp nang màu đỏ, thân nang màu trắng chứa bột màu trắng bên trong.

5. Chỉ định

- Điều trị triệu chứng 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 với cân nặng tối thiểu 10 kg
- Giảm nhẹ các dấu hiệu và triệu chứng của viêm cột sống dính khớp (AS)
- Kiểm soát đau cấp tính
- Điều trị thống kinh nguyên phát.

6. Cách dùng, liều dùng

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

Do 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 thoái hóa khớp (OA) : liều khuyến cáo là 200 mg dùng liều đơn.

Điều trị triệu chứng trong viêm khớp dạng thấp (RA) : liều khuyến cáo là 200 mg x 2 lần/ngày.

Viêm cột sống dính khớp (AS) : liều khuyến cáo là 200 mg dùng liều đơn. Một số bệnh nhân có thể tốt hơn nếu dùng tổng liều mỗi ngày 400 mg.

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

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

Người có chuyển hóa kém CYP2C9 : bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ chuyển hóa kém qua CYP2C9 dựa trên tiền sử/kinh nghiệm với các cơ chất khác của CYP2C9 cần thận trọng khi dùng celecoxib. Bắt đầu điều trị với liều bằng nửa liều khuyến cáo thấp nhất.

Người cao tuổi : không cần điều chỉnh liều. Tuy nhiên với các bệnh nhân cao tuổi có cân nặng dưới 50 kg nên bắt đầu điều trị với liều khuyến cáo thấp nhất.

Trẻ em :

Viêm khớp tự phát thiếu niên (JIA)

Bệnh nhi (2 tuổi trở lên)	Liều lượng
Từ 10- 25 kg	Viên nang 50 mg x 2 lần/ngày
Trên 25 kg	Viên nang 100 mg x 2 lần/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 ở bệnh nhân có cân nặng dưới 10kg 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 nang 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, 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, cháo, 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 lượng thuốc đã trộn với chuối nghiền nát mà phải uống ngay.

Suy gan : không cần điều chỉnh liều với bệnh nhân suy gan nhẹ. Dùng celecoxib theo nửa liều khuyến cáo ở bệnh nhân viêm khớp hoặc đau trong suy gan vừa. Chưa có các nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng.

Suy thận : không cần chỉnh liều với bệnh nhân suy thận nhẹ và vừa. Chưa có các nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân suy thận nặng.

Dùng kết hợp với fluconazole : nên dùng celecoxib với nửa liều khuyến cáo trên bệnh nhân đang điều trị với fluconazole, một chất ức chế CYP2C9. Cần thận trọng khi dùng kết hợp celecoxib với các chất ức chế CYP2C9.

7. Chống chỉ định

- Mẫn cảm với celecoxib hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc
- Có tiền sử quá mẫn với sulfonamid.
- Loét dạ dày tá tràng tiến triển hoặc chảy máu đường tiêu hóa (GI).

BOF

64, L
Ser
Si

W DEL

- Bệnh nhân bị hen suyễn, viêm mũi cấp tính, polyp mũi, phù mạch thần kinh, nổi mề đay hoặc các phản ứng dị ứng khác sau khi dùng acid acetylsalicylic (aspirin) hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác (NSAID) bao gồm cả thuốc ức chế COX-2.
- Phụ nữ đang trong thời kỳ mang thai hoặc có khả năng sinh con trừ khi sử dụng phương pháp tránh thai hiệu quả. Celecoxib đã được chứng minh là gây dị tật ở hai loài động vật được nghiên cứu. Khả năng gây nguy hiểm cho con người khi mang thai chưa được biết rõ nhưng không thể loại trừ.
- Phụ nữ đang 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, bệnh động mạch ngoại biên và/hoặc bệnh mạch máu não.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

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 theo thời gian dùng thuốc. Nguy cơ huyết khối tim mạch được ghi nhận chủ yếu ở liều cao.

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

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

Ảnh hưởng đến đường tiêu hóa:

Các biến chứng ở đường tiêu hóa trên và dưới (thủng, loét hoặc xuất huyết [PUB]), một số biến chứng dẫn đến tử vong, đã xảy ra ở những bệnh nhân điều trị bằng celecoxib. Nên thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân có nguy cơ cao bị biến chứng đường tiêu hóa khi dùng NSAID; người già, bệnh nhân sử dụng bất kỳ loại thuốc NSAID hoặc thuốc kháng tiêu cầu nào khác (như acid acetylsalicylic) hoặc glucocorticoid đồng thời, bệnh nhân sử dụng rượu hoặc bệnh nhân có tiền sử bệnh đường tiêu hóa trước đó, như loét và xuất huyết tiêu hóa.

Nguy cơ tác dụng phụ trên đường tiêu hóa của celecoxib (loét đường tiêu hóa hoặc các biến chứng đường tiêu hóa khác) tăng khi dùng celecoxib đồng thời với acid acetylsalicylic (ngay cả ở liều thấp). Sự khác biệt đáng kể về độ an toàn trên đường tiêu hóa giữa các thuốc ức chế chọn lọc COX-2 và acid acetylsalicylic so với NSAID và acid acetylsalicylic chưa được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng dài hạn.

Sử dụng đồng thời với NSAID

Tránh sử dụng đồng thời celecoxib với NSAID không phải aspirin.

Ảnh hưởng đến tim mạch

ATC

ajpat
cond F
auth D

HI-110

Số lượng các biến cố tim mạch (CV) nghiêm trọng tăng lên, chủ yếu là nhồi máu cơ tim, đã được phát hiện trong một nghiên cứu dài hạn có đối chứng giả được ở người bị đa polyp rải rác được điều trị bằng celecoxib với liều 200 mg x 2 lần/ngày (BID) và 400 mg BID so với giả được.

Do nguy cơ tim mạch của celecoxib có thể tăng theo liều lượng và thời gian sử dụng, vì thế nên dùng thuốc trong thời gian ngắn nhất có thể và với liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả. NSAID, bao gồm cả thuốc ức chế chọn lọc COX-2, có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc các tác dụng không mong muốn về tim mạch và huyết khối khi dùng lâu dài. Mức độ rủi ro chính xác liên quan đến liều đơn và thời gian điều trị chính xác liên quan đến nguy cơ gia tăng vẫn chưa được xác định. Nhu cầu giảm triệu chứng và đáp ứng với điều trị của bệnh nhân cần được đánh giá lại định kỳ, đặc biệt ở những bệnh nhân bị viêm xương khớp.

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

Thuốc ức chế chọn lọc COX-2 không thể thay thế acid acetylsalicylic trong điều trị dự phòng bệnh huyết khối tắc mạch tim mạch vì thuốc không có tác dụng kháng tiểu cầu. Vì vậy, không nên ngừng điều trị kháng tiểu cầu.

Ước tính và phù:

Cũng giống như các thuốc có tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin, phù nề và ứ dịch đã được quan sát trên một số bệnh nhân đang dùng celecoxib. Do đó, cần thận trọng khi dùng celecoxib cho bệnh nhân có tiền sử suy tim, rối loạn chức năng thất trái hoặc tăng huyết áp và ở những bệnh nhân đã bị phù từ trước do bất kỳ nguyên nhân nào khác, vì sự ức chế prostaglandin có thể dẫn đến suy giảm chức năng thận và giữ nước. Cũng cần thận trọng khi dùng cho bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu hoặc có nguy cơ bị giảm thể tích máu.

Tăng huyết áp:

Cũng như các NSAID khác, celecoxib có thể dẫn đến khởi phát tình trạng tăng huyết áp mới hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng tăng huyết áp đã có từ trước, cả 2 yếu tố này đều có thể làm tăng nguy cơ xảy ra các biến cố tim mạch. Vì vậy, cần theo dõi chặt chẽ huyết áp trong thời gian bắt đầu điều trị bằng celecoxib và trong suốt quá trình điều trị.

Ảnh hưởng đến gan và thận

Các tổn thương chức năng thận hoặc gan và đặc biệt là rối loạn chức năng tim thường xảy ra ở người cao tuổi và do đó cần duy trì sự giám sát phù 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 tác dụng trên thận tương tự như các tác dụng được quan sát thấy với các NSAID so sánh. 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 dùng thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE), thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và người cao tuổi. Những bệnh nhân này cần được theo dõi cẩn thận trong khi điều trị bằng celecoxib.

Một số trường hợp phản ứng gan nghiêm trọng, bao gồm viêm gan kịch phát (một số gây tử vong), hoại tử gan và suy gan (một số gây tử vong hoặc cần ghép gan), đã được báo cáo với

celecoxib. Trong số các trường hợp báo cáo về thời gian khởi phát, hầu hết các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng về gan đều phát triển trong vòng một tháng sau khi bắt đầu điều trị bằng celecoxib.

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

Ức chế CYP 2D6

Celecoxib ức chế CYP2D6. Mặc dù celecoxib không phải là chất ức chế mạnh enzyme này, nhưng với những thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6, có thể cần phải giảm liều trong thời gian bắt đầu điều trị bằng celecoxib.

Chuyển hoá kém CYP2C9

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân đã được biết là chuyển hóa kém CYP2C9.

Các phản ứng trên da và quá mẫn toàn thân

Các phản ứng nghiêm trọng trên da, một số gây tử vong, bao gồm viêm da tróc vảy, hội chứng Steven-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc đã được báo cáo nhưng rất hiếm gặp trong việc sử dụng celecoxib. Bệnh nhân thường có nguy cơ cao với các biến cố này trong giai đoạn sớm của quá trình điều trị, hầu hết các trường hợp xảy ra chủ yếu trong tháng điều trị đầu tiên.

Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (bao gồm sốc phản vệ, phù mạch và phát ban do thuốc kèm theo tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), hoặc hội chứng quá mẫn) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng celecoxib. Bệnh nhân có tiền sử dị ứng với sulfonamid hoặc bất kỳ loại dị ứng thuốc nào đều có thể có nguy cơ cao bị phản ứng da nghiêm trọng hoặc phản ứng quá mẫn. Nên ngừng sử dụng Celecoxib khi xuất hiện phát ban da đầu tiên, tổn thương niêm mạc hoặc bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào khác.

Chung

Celecoxib có thể làm mờ cơn sốt hoặc các triệu chứng viêm khác.

Sử dụng đồng thời với thuốc chống đông máu đường uống

Ở những bệnh nhân điều trị đồng thời với warfarin, các biến cố chảy máu nghiêm trọng, một số gây tử vong đã được báo cáo. Đã có báo cáo về việc tăng thời gian prothrombin (INR) khi điều trị đồng thời. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ điều này ở những bệnh nhân dùng thuốc chống đông đường uống loại warfarin/coumarin, đặc biệt khi bắt đầu điều trị hoặc thay đổi liều dùng celecoxib. 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 cả thuốc chống đông máu mới (ví dụ apixaban, dabigatran và Rivaroxaban).

Cảnh báo liên quan đến tá dược

Thuốc có chứa lactose. Không nên sử dụng thuốc ở những bệnh nhân có vấn đề về di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

Mỗi viên nang chứa ít hơn 1 mmol natri, vì thế có thể coi là thuốc không chứa natri.

Thuốc có chứa tá dược sunset yellow FCF: có thể gây các phản ứng dị ứng.

Thuốc có chứa tá dược ponceau 4R supra: có thể gây các phản ứng dị ứng.

9. Ảnh hưởng của thuốc đến khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Các nghiên cứu trên động vật (chuột và thỏ) đã cho thấy độc tính về sinh sản, bao gồm cả dị tật. Sự 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 thuốc ức chế tổng hợp tuyến tiền liệt trong thời kỳ đầu mang thai. Rủi ro khi mang thai ở người chưa được biết rõ nhưng không thể loại trừ. Celecoxib, cũng như các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin khác, có thể gây co tử cung và đóng sớm ống động mạch trong ba tháng cuối thai kỳ.

Trong ba tháng giữa và cuối của thai kỳ, các NSAID bao gồm celecoxib có thể gây rối loạn chức năng thận của thai nhi, dẫn đến giảm lượng 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 hồi phục khi ngừng thuốc.

Celecoxib chống chỉ định ở phụ nữ có thai và phụ nữ có thể mang thai. Nếu phụ nữ có thai trong thời gian điều trị, nên ngừng sử dụng celecoxib.

Phụ nữ đang cho con bú

Celecoxib được bài tiết qua sữa ở chuột đang cho con bú với nồng độ tương tự như nồng độ trong huyết tương. Việc sử dụng celecoxib cho một số ít phụ nữ đang cho con bú cho thấy celecoxib chuyển vào sữa mẹ rất thấp. Phụ nữ dùng Celebrex không nên cho con bú.

Khả năng sinh sản

Dựa trên cơ chế tác dụng của thuốc, việc sử dụng các NSAID, kể cả celecoxib, có thể gây trì hoãn hoặc ngăn cản sự rụng trứng, dẫn đến hiện tượng vô sinh có hồi phục ở một số phụ nữ.

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

Celebrex có thể có ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Bệnh nhân bị hoa mắt, chóng mặt hoặc buồn ngủ khi dùng Celebrex nên tránh lái xe hoặc vận hành máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Thuốc chống đông máu

Hoạt tính chống đông máu phải được theo dõi đặc biệt trong vài ngày đầu sau khi bắt đầu hoặc thay đổi liều celecoxib ở bệnh nhân dùng warfarin hoặc thuốc chống đông máu khác vì những bệnh nhân này có nguy cơ biến chứng xuất huyết cao. Vì vậy, bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu đường uống cần được theo dõi chặt chẽ về thời gian protrombin INR, đặc biệt trong những ngày đầu điều trị hoặc khi thay đổi liều celecoxib. Biến cố chảy máu liên quan đến việc tăng thời gian protrombin 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 thuốc chống tăng huyết áp bao gồm thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, thuốc lợi tiểu và thuốc chẹn beta. Đối với

NSAID, nguy cơ suy thận cấp, thường có thể hồi phục, có thể tăng lên ở một số bệnh nhân bị tổn thương chức năng thận (như bệnh nhân mất nước, bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu hoặc bệnh nhân cao tuổi) khi dùng thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và/hoặc thuốc lợi tiểu được kết hợp với NSAID, trong đó có celecoxib. Vì vậy, cần thận trọng khi dùng phối hợp, đặc biệt ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần được bù nước đầy đủ và cần cần nhắc theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời và định kỳ sau đó.

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

Ciclosporin và tacrolimus

Dùng đồng thời NSAID với ciclosporin hoặc tacrolimus có thể làm tăng tác dụng độc thận của ciclosporin hoặc tacrolimus. Cần theo dõi chức năng thận khi dùng kết hợp celecoxib với các thuốc này.

Acid acetylsalicylic

Celecoxib có thể được sử dụng với acid acetylsalicylic liều thấp nhưng không thể thay thế acid acetylsalicylic trong điều trị dự phòng CV. Trong các nghiên cứu được trình bày, cũng như các NSAID khác, nguy cơ loét đường tiêu hóa hoặc các biến chứng đường tiêu hóa khác tăng lên khi dùng đồng thời celecoxib với acid acetylsalicylic liều thấp so với việc chỉ sử dụng celecoxib.

Các tương tác dược động học

Ảnh hưởng của celecoxib đến các thuốc khác

Ức chế CYP2D6

Celecoxib là chất ức chế CYP2D6. Nồng độ trong huyết tương của các thuốc là cơ chất của enzyme này có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời với celecoxib. Ví dụ về các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6 là: thuốc chống trầm cảm (thuốc ba vòng và SSRIs), thuốc an thần, thuốc chống loạn nhịp tim, v.v.. Với các cơ chất của CYP2D6, có thể cần giảm liều khi bắt đầu điều trị bằng celecoxib hoặc tăng lên nếu ngưng dùng celecoxib.

Sử dụng đồng thời celecoxib 200 mg x 2 lần/ngày làm tăng nồng độ trong huyết tương của dextromethorphan và metoprolol (cơ chất của CYP2D6) gấp 2,6 lần và 1,5 lần. Việc tăng này là do celecoxib ức chế chuyển hóa cơ chất CYP2D6.

Ức chế CYP2C19

Các nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh celecoxib có khả năng ức chế quá trình chuyển hóa được xúc tác bởi CYP2C19. Ý nghĩa lâm sàng của phát hiện *in vitro* này vẫn chưa được biết. Ví dụ về các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C19 là diazepam, citalopram và imipramine.

Methotrexate

Ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, celecoxib không có ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến được động học (độ thanh thải huyết tương hoặc thận) của methotrexate (ở liều dùng cho bệnh thấp khớp). Tuy nhiên, cần cân nhắc việc theo dõi đầy đủ độc tính liên quan đến methotrexate khi dùng kết hợp 2 thuốc này.

Lithi:

Ở người khỏe mạnh, sử dụng đồng thời celecoxib 200 mg x 2 lần/ngày với 450 mg lithi 2 lần/ngày dẫn đến tăng C_{max} trung bình của lithi 16% và diện tích dưới đường cong (AUC) 8%. Do đó, bệnh nhân đang điều trị bằng lithi cần được theo dõi chặt chẽ khi sử dụng hoặc ngừng sử dụng celecoxib.

Thuốc tránh thai đường uống

Trong một nghiên cứu về tương tác thuốc, celecoxib không có tác dụng có ý nghĩa lâm sàng đối với được động học của thuốc tránh thai đường uống (1 mg norethisterone/35 microgram ethinylestradiol).

Glibenclamid/tolbutamid

Celecoxib không ảnh hưởng đến được động học của tolbutamide (cơ chất của CYP2C9) hoặc glibenclamide ở mức độ có ý nghĩa lâm sàng.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến celecoxib

Chuyển hóa kém CYP2C9

Ở những người chuyển hóa kém CYP2C9 và có biểu hiện tăng phơi nhiễm toàn thân với celecoxib, điều trị đồng thời với các thuốc ức chế CYP2C9 như fluconazole có thể làm tăng phơi nhiễm celecoxib. Nên tránh dùng kết hợp ở những người đã biết là chuyển hóa kém CYP2C9.

Chất ức chế và cảm ứng CYP2D6

Vì celecoxib được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9, nên sử dụng với nửa liều khuyến cáo ở những bệnh nhân dùng fluconazole. Sử dụng đồng thời celecoxib liều đơn 200 mg và fluconazole, một chất ức chế mạnh CYP2C9, liều 200 mg ngày một lần dẫn đến mức tăng trung bình C_{max} của celecoxib là 60% và AUC là 130%. Sử dụng đồng thời các thuốc cảm ứng CYP2C9 như rifampicin, carbamazepine và barbiturat có thể làm giảm nồng độ celecoxib trong huyết tương.

Ketoconazole và thuốc kháng acid

Chưa ghi nhận ảnh hưởng của ketoconazole hoặc thuốc kháng acid đến được động học của celecoxib.

Bệnh nhân trẻ em

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

Tương kỵ:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc nào với các thuốc khác.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo loại cơ quan trong hệ thống và xếp hạng theo tần suất trong Bảng 1, phản ánh dữ liệu từ các nguồn sau:

- Các tác dụng không mong muốn được báo cáo với tỉ 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 với hoạt chất khác, kéo dài tới 12 tuần, dùng liều hàng ngày từ 100 mg đến 800 mg ở người lớn. Trong các nghiên cứu bổ sung sử dụng các thuốc so sánh NSAID không chọn lọc, khoảng 7400 bệnh nhân viêm khớp đã được điều trị bằng celecoxib với liều hàng ngày lên tới 800 mg, trong đó có khoảng 2300 bệnh nhân được điều trị trong 1 năm hoặc lâu hơn. Các tác dụng không mong muốn quan sát thấy với celecoxib trong các nghiên cứu bổ sung này phù hợp với các phản ứng phụ ở 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 mắc cao hơn giả được ở nhóm được điều trị bằng celecoxib 400 mg mỗi 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 tuyến đại trực tràng rải rác (PreSAP);
- Các tác dụng không mong muốn của thuốc từ các cuộc khảo sát hậu mãi đã được báo cáo tự phát trong khoảng thời gian ước tính có khoảng >70 triệu bệnh nhân được điều trị bằng celecoxib (nhiều liều lượng, thời gian và chỉ định khác nhau). Mặc dù những phản ứng này được xác định là phản ứng từ các báo cáo hậu mãi, nhưng dữ liệu thử nghiệm vẫn được tham khảo để ước tính tần suất.

Tần suất dựa trên phân tích tổng hợp tích lũy với việc 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%), chưa được biết đến (không thể ước tính từ các dữ liệu có sẵn)

Bảng 1. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR) trong các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm giám sát (thuật ngữ ưu tiên của MedDRA)

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn
Tần suất	
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	
Thường gặp	Viêm phế quản, viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, nhiễm khuẩn đường tiết niệu
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Ít gặp	Thiếu máu
Hiếm gặp	Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu
Rất hiếm gặp	Giảm toàn thể huyết cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	
Ít gặp	Quá mẫn
Rất hiếm gặp	Sốc phản vệ, phản ứng phản vệ
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hoá	

LABOR
C-64, I
Se
S
RW DEL

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 lú lẫn, ảo giác
Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Chóng mặt, đau đầu, tăng trương lực cơ
Ít gặp	Nhồi máu não, dị cảm, buồn ngủ
Hiếm gặp	Mất điều hoà, rối loạn vị giác
Rất hiếm gặp	Xuất huyết nội sọ (bao gồm xuất huyết nội sọ gây tử vong), viêm màng não vô khuẩn, động kinh (bao gồm cả trầm trọng thêm bệnh động kinh), mất khứu giác, mất vị giác
Rối loạn mắt	
Ít gặp	Nhìn mờ
Hiếm gặp	Chảy máu mắt
Rất hiếm gặp	Tắc động mạch võng mạc, tắc tĩnh mạch võng mạc
Rối loạn tai và tai trong	
Ít gặp	Ù tai
Rối loạn tim	
Thường gặp	Nhồi máu cơ tim
Ít gặp	Suy tim, đánh trống ngực, tim đập nhanh
Hiếm gặp	Chứng loạn nhịp tim
Rối loạn mạch	
Rất thường gặp	Tăng huyết áp (bao gồm cả trầm trọng thêm tăng huyết áp)
Hiếm gặp	Tắc mạch phổi, đờ mắt
Rất hiếm gặp	Viêm mạch
Rối loạn hô hấp, vùng ngực và trung thất	
Thường gặp	Viêm mũi, ho, khó thở
Ít gặp	Co thắt phế quản
Hiếm gặp	Viêm phổi
Rối loạn hệ tiêu hóa	
Thường gặp	Nôn mửa, đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, đầy bụng, buồn nôn
Ít gặp	Táo bón, viêm dạ dày, viêm miệng, viêm đường tiêu hóa (bao gồm cả viêm đường tiêu hóa trầm trọng hơn), ợ hơi
Hiếm gặp	Xuất huyết tiêu hóa, loét tá tràng, loét dạ dày, loét thực quản, loét đường ruột, loét ruột già, đường ruột thủng, viêm thực quản, đại tiện phân đen, viêm tụy, viêm đại tràng
Rối loạn gan mật	
Ít gặp	Chức năng gan bất thường, men gan tăng cao (kể cả tăng SGOT và

	SGPT)
Hiếm gặp	Viêm gan
Rất hiếm gặp	Suy gan (đôi khi gây tử vong hoặc cần ghép gan), viêm gan bùng phát (một số có kết cục tử vong), hoại tử gan, ứ mật, viêm gan ứ mật, vàng da
Rối loạn da và mô dưới da	
Thường gặp	Ngứa (bao gồm cả ngứa toàn thân), phát ban
Ít gặp	Mày đay, bầm máu
Hiếm gặp	Phù mạch, rụng tóc, nhạy sáng
Rất hiếm gặp	Viêm da tróc vảy, hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), Hội chứng mụn mủ ngoại ban toàn thân cấp tính (AGEP), viêm da bong nước
Rối loạn cơ và mô liên kết	
Thường gặp	Đau khớp
Ít gặp	Cơ thắt cơ bắp (chuoét rút ở chân)
Rất hiếm gặp	Viêm cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	
Ít gặp	Tăng creatinin máu, tăng ure máu
Hiếm gặp	Suy thận cấp, hạ natri máu
Rất hiếm gặp	Viêm thận ống kẽ thận, hội chứng thận hư, viêm cầu thận tổn thương tối thiểu
Rối loạn hệ sinh sản và vú	
Hiếm gặp	Rối loạn kinh nguyệt
Chưa được biết đến	Vô sinh nữ (khả năng sinh sản của nữ giới giảm)
Rối loạn toàn thân và tại chỗ	
Thường gặp	Phù ngoại biên, bệnh giồng cùm
Ít gặp	Phù mắt, đau ngực
Tổn thương, nhiễm độc và tình trạng do thủ thuật	
Thường gặp	Chấn thương (chấn thương do tai nạn)

Trong dữ liệu cuối cùng (được đánh giá) từ các thử nghiệm APC và PreSAP ở bệnh nhân điều trị bằng celecoxib 400 mg mỗi ngày trong tối đa 3 năm (dữ liệu gộp từ cả hai thử nghiệm), tỉ lệ vượt quá già được trong điều trị nhồi máu cơ tim là 7.6 trên 1000 bệnh nhân (ít gặp) và không có tỷ lệ đột quỵ vượt mức (các loại không phân biệt) so với giả được.

Nguy cơ huyết khối tim mạch : xem phần cảnh báo và thận trọng.

Thông báo cho bác sĩ khi gặp phải các tác dụng không mong muốn.

13. Quá liều và cách xử trí

Kinh nghiệm lâm sàng về tình trạng quá liều còn hạn chế. Dùng liều đơn lên tới 1200 mg hoặc đa liều (2 lần/ ngày) với tổng liều 1200 mg ở người khỏe mạnh không cho thấy tác dụng không mong muốn nào có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Trong trường hợp nghi ngờ quá liều, nên có biện pháp hỗ trợ về y tế thích hợp. Thâm phân không phải là biện pháp hiệu quả để loại bỏ thuốc vì thuốc liên kết mạnh với protein.

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc chống viêm không steroid (NSAID)

Mã ATC: M01AH01

Celecoxib là một thuốc chống viêm không steroid, ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (COX-2), có các tác dụng chống viêm, giảm đau, hạ sốt. Cơ chế tác dụng của celecoxib được coi là ức chế sự tổng hợp prostaglandin, chủ yếu thông qua tác dụng ức chế isoenzym cyclooxygenase-2 (COX-2), dẫn đến làm giảm sự tạo thành các prostaglandin. Khác với phần lớn các thuốc chống viêm không steroid có trước đây, celecoxib không ức chế isoenzym cyclooxygenase-1 (COX-1) với các nồng độ điều trị ở người.

COX-1 là một enzym có ở hầu hết các mô, bạch cầu đơn nhân to và tiểu cầu. COX-1 tham gia vào tạo cục máu đông (như thúc đẩy tiểu cầu ngưng tập) duy trì hàng rào niêm mạc dạ dày và chức năng thận (như duy trì tưới máu thận). Do không ức chế COX-1 nên celecoxib ít có nguy cơ gây các tác dụng phụ (thí dụ xuất huyết, viêm loét dạ dày, kéo dài thời gian chảy máu), nhưng có thể gây các tác dụng phụ ở thận tương tự như các thuốc chống viêm không steroid khác. Celecoxib có thể làm tăng nguy cơ huyết khối mạch máu ở một số bệnh nhân vì thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin (một chất kháng huyết khối) và không tác động đến thromboxan A₂ (một chất dễ gây huyết khối). Ngoài ra, celecoxib còn có thể ngăn chặn tăng sinh tế bào ung thư đại tràng và làm giảm kích thước polyp đại trực tràng.

15. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Celecoxib hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Uống celecoxib với thức ăn có nhiều chất béo làm chậm thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương so với uống lúc đói khoảng 1 - 2 giờ và làm tăng 10 - 20% AUC. Có thể dùng celecoxib khi ăn hoặc xa các bữa ăn.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương của thuốc thường đạt ở 3 giờ sau khi uống một liều duy nhất 200 mg lúc đói và trung bình bằng 705 ng/ml. Nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định trong huyết tương đạt được trong vòng 5 ngày; không thấy có tích lũy. Ở người cao tuổi trên 65 tuổi, nồng độ đỉnh trong huyết tương và AUC tăng 40 và 50%, tương ứng, so với người trẻ; AUC của celecoxib ở trạng thái ổn định tăng 40 hoặc 180% ở người suy gan nhẹ hoặc vừa, tương ứng, và giảm 40% ở người suy thận mạn tính (tốc độ lọc cầu thận 35 - 60 ml/phút) so với ở người bình thường.

Phân bố

Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định khoảng 400 lít (khoảng 7,14 lit/kg) như vậy thuốc phân bố nhiều vào mô. Ở nồng độ điều trị trong huyết tương, 97% celecoxib gắn với protein huyết tương. Celecoxib có khả năng phân bố vào sữa mẹ.

Chuyển hóa:

Trang 1
4. M01A

Celecoxib được chuyển hóa chủ yếu qua gan bởi isoenzym CYP450 2C9 thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính được lý như các thuốc ức chế enzym COX-1 và COX-2.

Thải trừ

Nửa đời thải trừ trong huyết tương của celecoxib sau khi uống lúc đói là 11 giờ và hệ số thanh thải trong huyết tương khoảng 500 ml/phút. Thời gian bán rã của thuốc kéo dài ở người suy thận là 13,1 giờ và suy gan là 11 giờ hoặc 13,1 giờ. Celecoxib thải trừ khoảng 27% trong nước tiểu và 57% trong phân, dưới 3% liều được thải trừ không thay đổi.

16. Quy cách đóng gói: Hộp 1 vỉ $\times$ 10 viên

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

Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: Nhà sản xuất

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc

BRAWN LABORATORIES LIMITED

Địa chỉ: 13, NIT, Industrial Area, Faridabad-121001, Haryana, Ấn Độ.

INTEN