



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Ra Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

LACELE-XIB 100

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC

ĐỂ XA TÀM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất:

Celecoxib.....100 mg

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrate, croscarmellose sodium, sodium lauryl sulfate, povidone, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, vỏ nang rỗng.

(Thành phần vỏ nang rỗng: gelatin, methylparaben, propylparaben, sodium lauryl sulfate, glycerine, silicon dioxide, acetic acid, sucrose fatty acid esters, polyethylene glycol, titanium dioxide).

2. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nang cứng.

Mô tả: Viên nang cứng số 2, thân màu trắng, nắp màu trắng, bên trong chứa bột cốm màu trắng đến trắng ngà.

3. CHỈ ĐỊNH

Giảm triệu chứng trong điều trị thoái hóa khớp, viêm khớp dạng thấp và viêm cột sống dính khớp ở người lớn.

Cần đánh giá nguy cơ đối với từng bệnh nhân trước khi chỉ định dùng thuốc ức chế cyclooxygenase-2 (COX-2) chọn lọc.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống, có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn. Với bệnh nhân khó nuốt viên nang, có thể lấy bột thuốc trong viên cho vào sốt táo, cháo, sữa chua hoặc chuối nghiền nát để uống cùng. Khi đó, phải cho toàn bộ lượng thuốc vào khoảng một thìa nhỏ sốt táo, cháo, sữa chua hoặc chuối nghiền nát ở nhiệt độ phòng hoặc mát và phải uống ngay với khoảng 240 ml nước. Lượng thuốc đã trộn với sốt táo, cháo hoặc sữa chua có thể ổn định trong khoảng 6 giờ khi bảo quản trong điều kiện lạnh (2 - 8 °C). Không nên bảo quản lượng thuốc đã trộn với chuối nghiền trong điều kiện lạnh và phải uống ngay hỗn hợp này.

Liều dùng:

Do nguy cơ tim mạch (CV) của celecoxib có thể tăng theo liều và thời gian dùng thuốc, do vậy nên sử dụng liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể. Nhu cầu của bệnh nhân trong việc giảm triệu chứng và đáp ứng với điều trị cần được đánh giá lại định kỳ, đặc biệt là ở những bệnh nhân bị thoái hóa khớp.

Liều khuyến cáo
200 mg hoặc

Viêm khớp dạng thấp

Viêm cột sống dính khớp

Liều hàng ngày tối đa được khuyến cáo là 400 mg cho tất cả các chỉ định.

Các đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Cũng như ở nhóm trẻ tuổi hơn, nên khởi đầu với liều 200 mg (tương ứng với 1 viên 200 mg, 2 viên 100 mg) mỗi ngày ở người cao tuổi. Nếu cần, có thể tăng liều lên 200 mg (tương ứng với 1 viên 200 mg, 2 viên 100 mg) x 2 lần/ngày. Cần đặc biệt thận trọng ở người cao tuổi có cân nặng dưới 50 kg.

Trê em

Celecoxib không được chỉ định cho trẻ em.

Người chuyển hóa kém qua CYP2C9

Những bệnh nhân được biết hoặc nghi ngờ chuyển hóa kém qua CYP2C9 dựa trên kiểu gen hoặc tiền sử/kinh nghiệm trước đó với các cơ chất khác của CYP2C9 nên thận trọng khi dùng celecoxib vì nguy cơ xảy ra tác dụng không mong muốn phụ thuộc liều tăng lên. Cân nhắc giảm liều xuống một nửa liều thấp nhất được khuyến cáo.

Suy gan

Ở bệnh nhân bị suy gan mức độ trung bình với albumin huyết thanh từ 25 – 35 g/l, cần bắt đầu điều trị ở mức liều bằng một nửa liều khuyến cáo. Kinh nghiệm ở những bệnh nhân này chỉ giới hạn ở bệnh nhân xơ gan.

Suy thân

Kinh nghiệm sử dụng celecoxib ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình còn hạn chế, do đó, cần thận trọng khi điều trị những bệnh nhân này.



5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với celecoxib hoặc với bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

Tiền sử quá mẫn với sulfonamide.

Loét dạ dày tá tràng tiến triển hoặc chảy máu đường tiêu hóa (GI).

Bệnh nhân đã từng 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 (NSAID) khác bao gồm cả thuốc ức chế COX-2.

Phụ nữ mang thai và phụ nữ có khả năng mang thai, trừ khi sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả. Celecoxib đã được chứng minh là gây dị tật trên hai nghiên cứu ở động vật. Khả năng gây nguy cơ trong thai kỳ ở người vẫn chưa rõ nhưng không thể loại trừ.

Phụ nữ cho con bú.

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

Bệnh nhân có độ thanh thải creatinine ước tính < 30 ml/phút.

Bệnh viêm ruột.

Suy tim sung huyết (NYHA II-IV).

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

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Ảnh hưởng trên hệ tiêu hóa

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

Nguy cơ xảy ra tác dụng không mong muốn ở đường tiêu hóa (loét hoặc các biến chứng đường tiêu hóa khác) do celecoxib cũng tăng cao hơn khi dùng đồng thời celecoxib với acid acetylsalicylic (kể cả ở liều thấp).

Tính an toàn trên đường tiêu hóa giữa thuốc ức chế COX-2 chọn lọc + acid acetylsalicylic so với NSAID + acid acetylsalicylic không khác biệt đáng kể trong các thử nghiệm lâm sàng dài hạn.

Sử dụng đồng thời với NSAID

Nên tránh sử dụng đồng thời celecoxib và NSAID không phải aspirin.

Ảnh hưởng lên tim mạch

Tình trạng tăng số lượng các biến cố tim mạch (CV) nghiêm trọng, chủ yếu là nhồi máu cơ tim, đã được phát hiện trong một nghiên cứu dài hạn có đối chứng với giả dược ở những bệnh nhân bị polyp u tuyến rai rác được điều trị bằng celecoxib ở liều 200 mg x 2 lần/ngày và 400 mg x 2 lần/ngày so với nhóm dùng giả dược.



Vì nguy cơ tim mạch của celecoxib có thể tăng theo liều và thời gian sử dụng, nên dùng liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể. Các thuốc nhóm NSAID, bao gồm cả thuốc ức chế chọn lọc COX-2, có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc các biến cố tim mạch và huyết khối khi dùng lâu dài. Chưa xác định được mức độ chính xác về nguy cơ khi dùng liều đơn, cũng như chưa xác định được thời gian điều trị chính xác làm gia tăng nguy cơ. Nhu cầu của bệnh nhân trong việc giảm triệu chứng và đáp ứng với điều trị nên được đánh giá lại định kỳ, đặc biệt là ở những bệnh nhân bị thoái hóa khớp.

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

Các thuốc ức chế COX-2 chọn lọc không phải là thuốc thay thế acid acetylsalicylic trong dự phòng huyết khối do không có tác dụng kháng tiểu cầu. Vì vậy, không nên ngừng các liệu pháp kháng tiểu cầu.

Nguy cơ huyết khối tim mạch

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

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

Giữ dịch và phù nề

Cũng như các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin khác, giữ dịch và phù nề đã được quan sát thấy ở bệnh nhân dùng celecoxib. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng celecoxib ở bệnh nhân có tiền sử suy tim, rối loạn chức năng thất trái hoặc tăng huyết áp, và ở bệnh nhân bị phù nề từ trước vì bất kỳ lý do nào khác, do việc ức chế prostaglandin có thể dẫn đến 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

Cũng như tất cả các NSAID khác, celecoxib có thể gây ra tăng huyết áp hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng tăng huyết áp đã có từ trước, góp phần làm tăng tỷ lệ mắc các biến cố tim mạch. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ huyết áp khi bắt đầu và trong suốt quá trình điều trị bằng celecoxib.

Ảnh hưởng lên gan và thận

Suy giảm chức năng gan hoặc thận và đặc biệt là rối loạn chức năng tim thường gặp ở người cao tuổi, do đó cần phải duy trì sự giám sát thích hợp về mặt y tế.



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

Một số trường hợp xảy ra phản ứng nghiêm trọng trên gan, bao gồm viêm gan cấp (một số trường hợp tử vong), hoại tử gan và suy gan (một số trường hợp tử vong hoặc cần ghép gan), đã được báo cáo khi sử dụng celecoxib. Trong số các trường hợp có báo cáo thời gian khởi phát, hầu hết các biến cố nghiêm trọng trên gan đều tiến triển trong vòng một tháng sau khi bắt đầu điều trị với celecoxib.

Nếu trong quá trình điều trị, bệnh nhân bị suy giảm chức năng của bất kỳ cơ quan nào được mô tả ở trên, cần xem xét các biện pháp thích hợp và ngừng điều trị với celecoxib.

Ức chế CYP2D6

Celecoxib ức chế CYP2D6. Mặc dù không phải là chất ức chế mạnh của enzyme này, nhưng có thể cần phải giảm liều đối với các thuốc chuyển hóa bởi CYP2D6 cần hiệu chỉnh liều.

Bệnh nhân chuyển hóa kém qua CYP2C9

Thận trọng khi điều trị ở bệnh nhân chuyển hóa kém qua CYP2C9.

Phản ứng quá mẫn trên da và toàn thân

Phản ứng nghiêm trọng trên da, một số có thể gây tử vong, bao gồm viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc, đã được báo cáo nhưng rất hiếm gặp liên quan đến việc sử dụng celecoxib. Bệnh nhân thường có nguy cơ cao nhất gặp phải các phản ứng này trong giai đoạn đầu điều trị: trong phần lớn các trường hợp, phản ứng khởi phát xảy ra trong tháng đầu tiên điều trị. Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (bao gồm phản vệ, phù mạch và phát ban do thuốc với 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 sulfonamide hoặc dị ứng bất kỳ thuốc nào có thể có nguy cơ cao hơn gặp phải các phản ứng nghiêm trọng trên da hoặc phản ứng quá mẫn. Nên ngừng sử dụng celecoxib ngay khi phát hiện phát ban trên da, tổn thương niêm mạc hoặc bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào khác.

Tổng quan

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

Sử dụng thuốc chống đông đường uống

Ở bệnh nhân đang điều trị đồng thời với warfarin, đã có báo cáo về các biến cố chảy máu nghiêm trọng, trong đó có một số trường hợp gây tử vong. Đã có báo cáo về thời gian prothrombin (INR) tăng lên khi điều trị đồng thời. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ tình trạng này ở bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông đường uống nhóm warfarin/coumarin, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị bằng celecoxib hoặc thay đổi liều celecoxib. Sử dụng đồng thời thuốc chống đông với NSAID có thể làm tăng nguy cơ chảy máu. Cần thận trọng khi kết hợp celecoxib với warfarin hoặc các thuốc chống đông đường uống khác, bao gồm các thuốc chống đông mới (ví dụ: apixaban, dabigatran và rivaroxaban).



Cảnh báo tá dược

Do thuốc có lactose vì vậy thận trọng khi dùng thuốc ở bệnh nhân mắc các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

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

Phụ nữ có thai

Các nghiên cứu trên động vật (chuột và thỏ) đã cho thấy có độc tính sinh sản, bao gồm cả các dị tật. Việc ức chế tổng hợp prostaglandin có thể ảnh hưởng xấu đến thai kỳ. Dữ liệu từ các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy nguy cơ sảy thai tự nhiên tăng lên sau khi sử dụng chất ức chế tổng hợp prostaglandin trong giai đoạn đầu của thai kỳ. Khả năng gây nguy cơ ở người trong thai kỳ vẫn chưa được biết, nhưng không thể loại trừ. Giống như các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin khác, celecoxib có thể làm cho tử cung không co bóp và đóng sớm ống động mạch trong ba tháng cuối thai kỳ.

Trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ, các NSAID (bao gồm celecoxib) có thể gây rối loạn chức năng thận ở thai nhi, tình trạng này có thể làm giảm thể tích nước ối hoặc thiếu ối trong những trường hợp nghiêm trọng. Những tác động này có thể xảy ra ngay sau khi bắt đầu điều trị và thường có thể hồi phục sau khi ngừng thuốc.

Celecoxib chống chỉ định ở phụ nữ mang thai và những phụ nữ có khả năng mang thai. Nếu phụ nữ có thai trong thời gian điều trị, nên ngưng dùng celecoxib.

Phụ nữ cho con bú

Celecoxib được bài tiết trong sữa của chuột đang cho con bú ở nồng độ tương đương nồng độ trong huyết tương. Sử dụng celecoxib ở một số lượng giới hạn phụ nữ cho con bú cho thấy một lượng rất nhỏ celecoxib bài tiết vào sữa mẹ. Phụ nữ dùng celecoxib không nên cho con bú.

Khả năng sinh sản

Dựa trên cơ chế tác dụng, việc sử dụng NSAID bao gồm cả celecoxib có thể làm chậm hoặc ngăn ngừa vỡ nang buồng trứng có liên quan đến vô sinh có hồi phục ở một số phụ nữ.

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

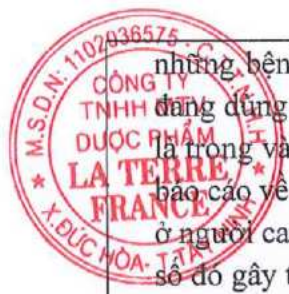
Celecoxib có thể ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Bệnh nhân bị chóng mặt, hoa mắt hoặc buồn ngủ khi dùng celecoxib nên hạn chế lái xe hoặc vận hành máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác dược lực học

Thuốc chống đông

Hoạt tính kháng đông cần được theo dõi, đặc biệt là trong vài ngày đầu sau khi bắt đầu hoặc thay đổi liều celecoxib ở những bệnh nhân dùng warfarin hoặc các thuốc chống đông khác vì



những bệnh nhân này có nguy cơ xảy ra biến chứng chảy máu cao hơn. Do đó, bệnh nhân đang dùng thuốc kháng đông cần được theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin INR, đặc biệt là trong vài ngày đầu khi bắt đầu điều trị bằng celecoxib hoặc thay đổi liều celecoxib. Đã có báo cáo về các trường hợp chảy máu liên quan đến sự gia tăng thời gian prothrombin, chủ yếu ở người cao tuổi, bệnh nhân dùng celecoxib đồng thời với warfarin, một vài trường hợp trong số đó gây tử vong.

Thuốc trị tăng huyết áp

Các NSAID có thể làm giảm tác dụng của các thuốc trị tăng huyết áp bao gồm thuốc ức chế men chuyển, thuốc kháng thụ thể angiotensin II, thuốc lợi tiểu và thuốc chẹn beta. Như các NSAID khác, nguy cơ suy thận cấp, thường hồi phục, có thể tăng ở một số bệnh nhân có chức năng thận suy giảm (ví dụ: bệnh nhân mất nước, bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu hoặc bệnh nhân cao tuổi) khi sử dụng các thuốc ức chế men chuyển, thuốc kháng thụ thể angiotensin II và/hoặc thuốc lợi tiểu kết hợp với NSAID, bao gồm cả celecoxib. Do đó, cần thận trọng khi dùng phối hợp, đặc biệt là ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần được bù nước đầy đủ và xem xét 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 bệnh nhân tăng huyết áp giai đoạn I và II được kiểm soát bằng lisinopril, việc dùng celecoxib 200 mg x 2 lần/ngày không gây ra sự gia tăng đáng kể về mặt lâm sàng của huyết áp tâm thu hoặc tâm trương trung bình hàng ngày so với nhóm dùng giả dược, sau khi theo dõi huyết áp 24 giờ. Trong số những bệnh nhân được điều trị bằng celecoxib 200 mg x 2 lần/ngày, 48% được xem là không đáp ứng với lisinopril tại lần khám cuối (được xác định bằng huyết áp tâm trương > 90 mmHg hoặc tăng > 10% so với bình thường), so với 27% ở nhóm bệnh nhân dùng bằng giả dược; sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

Ciclosporin và tacrolimus

Việc dùng đồng thời NSAID với ciclosporin hoặc tacrolimus có thể làm tăng độc tính trên thận của ciclosporin hoặc tacrolimus. Cần theo dõi chức năng thận khi dùng kết hợp celecoxib với bất kỳ thuốc nào trong số này.

Acid acetylsalicylic

Celecoxib có thể được dùng với acid acetylsalicylic liều thấp nhưng không phải là thuốc thay thế acid acetylsalicylic trong phòng ngừa biến cố tim mạch. Trong các nghiên cứu đã tiến hành, 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 acid acetylsalicylic liều thấp, so với việc chỉ dùng celecoxib đơn độc.

Tương tác dược động học

Ảnh hưởng của celecoxib lên các thuốc khác.

Ức chế CYP2D6

Celecoxib là thuốc ức chế CYP2D6. Nồng độ trong huyết tương của các thuốc là cơ chất của enzyme này có thể tăng lên khi dùng đồng thời với celecoxib. Ví dụ các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6 bao gồm thuốc chống trầm cảm (ba vòng và SSRI), thuốc an thần, thuốc chống loạn nhịp tim,.... Cần giảm liều đối với các cơ chất CYP2D6 khi bắt đầu điều trị bằng celecoxib hoặc tăng lên nếu ngừng điều trị với celecoxib.



Dùng đồng thời với celecoxib 200 mg x 2 lần/ngày làm tăng nồng độ dextromethorphan và metoprolol trong huyết tương (cơ chất CYP2D6) lần lượt là 2,6 lần và 1,5 lần. Sự gia tăng này là do celecoxib ức chế quá trình chuyển hóa cơ chất CYP2D6.

Ức chế CYP2C19

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy tiềm năng của celecoxib trong ức chế quá trình chuyển hóa được xúc tác bởi CYP2C19. Hiện chưa rõ tầm quan trọng về mặt lâm sàng của phát hiện này. Các thuốc chuyển hóa qua CYP2C19 như diazepam, citalopram và imipramine.

Methotrexate

Ở bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp, celecoxib không có ảnh hưởng đáng kể về mặt thống kê đối với dược động học (độ thanh thải trong huyết tương hoặc thận) của methotrexate (ở liều dùng cho bệnh thấp khớp). Tuy nhiên, cần cân nhắc theo dõi đầy đủ độc tính liên quan đến methotrexate khi kết hợp hai thuốc này.

Lithium

Ở người khỏe mạnh, dùng đồng thời celecoxib 200 mg x 2 lần/ngày với 450 mg lithium x 2 lần/ngày làm tăng trung bình C_{max} và AUC của lithium lần lượt là 16% và 18%. Do đó, bệnh nhân đang điều trị bằng lithium nên được theo dõi chặt chẽ khi bắt đầu hoặc ngừng sử dụng celecoxib.

Thuốc tránh thai đường uống

Trong một nghiên cứu tương tác, celecoxib không có ảnh hưởng về mặt lâm sàng đối với dược động học của thuốc tránh thai đường uống (1 mg norethisterone/35 microgam ethinylestradiol).

Glibenclamide/tolbutamide

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

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên celecoxib

Người chuyển hóa kém qua CYP2C9

Ở người chuyển hóa kém qua CYP2C9 và có biểu hiện tăng phơi nhiễm toàn thân với celecoxib, khi điều trị đồng thời với thuốc ức chế CYP2C9 như fluconazole có thể làm tăng thêm phơi nhiễm celecoxib. Nên tránh các phối hợp này ở những người chuyển hóa kém qua CYP2C9.

Thuốc ức chế và cảm ứng CYP2C9

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

Ketoconazole và thuốc kháng acid

Chưa thấy ảnh hưởng của ketoconazole hoặc các thuốc kháng acid lên dược động học của



celecoxib

Trẻ em

Các nghiên cứu về tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

Tương kỵ của thuốc

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

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

- Các tác dụng không mong muốn được báo cáo ở bệnh nhân thoái hóa khớp và bệnh nhân viêm khớp dạng thấp với tỉ lệ mắc bệnh lớn hơn 0,01% và lớn hơn tỉ lệ báo cáo ở nhóm dùng giả dược trong 12 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược và/hoặc có đối chứng hoạt chất kéo dài 12 tuần, với liều celecoxib hàng ngày từ 100 mg đến 800 mg. Trong các nghiên cứu bổ sung sử dụng thuốc so sánh NSAID không chọn lọc, có khoảng 7.400 bệnh nhân viêm khớp được điều trị bằng celecoxib ở liều hàng ngày lên tới 800 mg, bao gồm khoảng 2.300 bệnh nhân được điều trị trong 1 năm hoặc lâu hơn. Các tác dụng không mong muốn được ghi nhận ở nhóm dùng celecoxib trong những nghiên cứu bổ sung này tương tự với các tác dụng không mong muốn ở bệnh nhân thoái hóa khớp và viêm khớp dạng thấp được liệt kê trong Bảng 1.

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo với tỉ lệ cao hơn trên nhóm dùng giả dược ở những người được điều trị bằng celecoxib 400 mg mỗi ngày trong các thử nghiệm phòng ngừa polyp dài hạn kéo dài 3 năm (các thử nghiệm Phòng ngừa u tuyến bằng Celecoxib (APC) và Phòng ngừa polyp tuyến đại tràng rải rác (PreSAP).

Các tác dụng không mong muốn được ghi nhận sau thời gian lưu hành thuốc trên thị trường trong các báo cáo tự nguyện ước tính > 70 triệu bệnh nhân điều trị với celecoxib (liều lượng, thời gian và chỉ định khác nhau). Mặc dù những tác dụng không mong muốn này được xác định từ các báo cáo sau lưu hành, dữ liệu thử nghiệm đã được tham khảo để ước tính tần suất. Tần suất dựa trên phân tích tổng hợp tích lũy với việc gộp các thử nghiệm ở 38102 bệnh nhân.

Bảng 1. Tác dụng không mong muốn trong các thử nghiệm lâm sàng và các nghiên cứu theo dõi celecoxib (Theo thuật ngữ MedDRA)^{1, 2}

Hệ cơ quan	Rất thường gặp (≥ 1/10)	Thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10)	Ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100)	Hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000)	Rất hiếm (< 1/10.000)	Không rõ tần suất
Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng		Viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm họng, nhiễm khuẩn đường tiết niệu				



Hệ cơ quan	Rất thường gặp ($\geq 1/10$)	Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$)	Rất hiếm ($< 1/10.000$)	Không rõ tần suất
Rối loạn máu và hệ bạch huyết			Thiếu máu	Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu	Giảm toàn thể huyết cầu ⁴	
Rối loạn hệ miễn dịch		Quá mẫn			Sốc phản vệ ⁴ , phản ứng phản vệ ⁴	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng			Tăng kali máu			
Rối loạn tâm thần		Mất ngủ	Lo lắng, trầm cảm, mệt mỏi	Trạng thái lú lẫn, ảo giác ⁴		
Rối loạn hệ thần kinh		Chóng mặt, tăng trương lực cơ, đau đầu ⁴	Nhồi máu não ¹ , dị cảm, buồn ngủ	Mất điều hòa vận động, rối loạn vị giác	Xuất huyết nội sọ (bao gồm xuất huyết nội sọ gây tử vong) ⁴ , viêm màng não vô khuẩn ⁴ , động kinh (bao gồm động kinh trầm trọng hơn) ⁴ , mất vị giác ⁴ , mất khứu giác ⁴	
Rối loạn mắt			Nhìn mờ, viêm kết mạc ⁴	Xuất huyết mắt ⁴	Tắc động mạch võng mạc ⁴ , tắc tĩnh mạch võng mạc ⁴	
Rối loạn tai và mê đạo			Ù tai, mất thính lực ¹			
Rối loạn tim		Nhồi máu cơ tim ¹	Suy tim, hồi hộp, nhịp tim nhanh	Rối loạn nhịp tim ⁴		
Rối loạn mạch máu	Tăng huyết áp ¹ (bao gồm cả tăng huyết áp trầm trọng hơn)			Thuyên tắc phổi ⁴ , đờ ỉa ⁴	Viêm mạch máu ⁴	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực		Viêm mũi, ho, khó thở ¹	Co thắt phế quản ⁴	Viêm phổi ⁴		



Hệ cơ quan	Rất thường gặp ($\geq 1/10$)	Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$)	Rất hiếm ($< 1/10.000$)	Không rõ tần suất
<i>Rối loạn tiêu hóa</i>		Buồn nôn ⁴ , đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, đầy hơi, nôn ¹ , khó nuốt ¹	Táo bón, viêm dạ dày, viêm miệng, viêm đường tiêu hóa (bao gồm cả tình trạng viêm đường tiêu hóa trầm trọng hơn), ợ hơi	Xuất huyết tiêu hóa ⁴ , loét tá tràng, loét dạ dày, loét thực quản, loét ruột, loét đại tràng, thủng ruột, viêm thực quản, đại tiện phân đen, viêm tụy, viêm đại tràng ⁴		
<i>Rối loạn hệ gan mật</i>			Chức năng gan bất thường, men gan tăng (bao gồm tăng SGOT và SGPT)	Viêm gan ⁴	Suy gan ⁴ (đôi khi tử vong hoặc cần ghép gan), viêm gan siêu vi tối cấp ⁴ (một số trường hợp tử vong), hoại tử gan ⁴ , ứ mật ⁴ , viêm gan ứ mật ⁴ , vàng da ⁴	
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>		Phát ban, ngứa (bao gồm ngứa toàn thân)	Mày đay, vết bầm máu ⁴	Phù mạch ⁴ , rụng tóc, nhạy cảm với ánh sáng	Viêm da tróc vảy ⁴ , ban đỏ đa dạng ⁴ , hội chứng Stevens-Johnson ⁴ , hoại tử biểu bì nhiễm độc ⁴ , phản ứng do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) ⁴ , mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) ⁴ , viêm da bóng nước ⁴	

12 / 15



với giả được là 7,6 biến cố/1000 người bệnh (ít gặp), tỉ lệ đột quy không cao hơn (không phân biệt các dạng) so với giả được.

Nguy cơ huyết khối tim mạch (xem thêm phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 – 15 Lê Thánh Tông – Phường Cửa Nam – Hà Nội. Điện thoại: 024.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Chưa có kinh nghiệm lâm sàng về quá liều. Liều đơn lên đến 1200 mg và đa liều lên đến 1200 mg x 2 lần/ngày đã được dùng cho người tình nguyện khỏe mạnh trong 9 ngày mà không ghi nhận bất kỳ tác dụng không mong muốn có ý nghĩa lâm sàng nào.

Xử trí

Trong trường hợp nghi ngờ quá liều, nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ chăm sóc y tế phù hợp, ví dụ như loại bỏ các chất chứa trong dạ dày, theo dõi lâm sàng và tiến hành điều trị triệu chứng, nếu cần. Thăm phân không phải là biện pháp hiệu quả để loại bỏ thuốc vì thuốc liên kết mạnh với protein.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc kháng viêm, trị thấp khớp không steroid, nhóm coxib

Mã ATC: M01AH01

Cơ chế tác dụng:

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

Tác động dược lực học

Cyclooxygenase chịu trách nhiệm tạo ra prostaglandin. Hai isoform COX-1 và COX-2, đã được xác định. COX-2 là isoform của enzyme được cảm ứng bởi các kích thích gây viêm và chịu trách nhiệm chủ yếu trong tổng hợp các chất trung gian prostanoïd 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 (gây sốt, cảm nhận đau và chức năng nhận thức). Nó cũng đóng vai trò trong quá trình làm lành vết loét. COX-2 đã được tìm thấy trong mô xung quanh vết loét dạ dày ở người nhưng mối liên quan của COX-2 với quá trình làm lành vết loét vẫn chưa được xác định.

Sự khác biệt trong hoạt tính kháng tiểu cầu giữa một số NSAID ức chế COX-1 và ức chế chọn lọc COX-2 có thể có ý nghĩa lâm sàng ở những bệnh nhân có nguy cơ xuất hiện phản ứng huyết khối tắc mạch. Các chất ức chế chọn lọc COX-2 làm giảm sự hình thành prostacyclin toàn thân (và có thể cả nội mô) mà không ảnh hưởng đến thromboxane tiểu cầu.



Celecoxib là một pyrazole thay thế diaryl, tương tự về mặt hóa học với các sulfonamide không phải arylamine khác (như thiazide, furosemide) nhưng khác với arylamine sulfonamide (như sulfamethoxizole và các kháng sinh sulfonamide khác).

Đã quan sát thấy có tác động lên sự hình thành TxB₂ phụ thuộc liều khi dùng celecoxib liều cao. Tuy nhiên, ở người khỏe mạnh, trong các nghiên cứu đa liều với liều 600 mg x 2 lần/ngày (gấp 3 lần liều khuyến cáo tối đa) celecoxib không có ảnh hưởng lên sự kết tập tiểu cầu và thời gian chảy máu so với giả dược.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học

Hấp thu

Celecoxib được hấp thu tốt, nồng độ đỉnh trong huyết tương của thuốc đạt sau 2 – 3 giờ. Uống celecoxib với thức ăn có lượng chất béo cao làm chậm hấp thu celecoxib khoảng 1 giờ, dẫn đến T_{max} đạt sau khoảng 4 giờ và tăng sinh khả dụng khoảng 20%.

Ở người tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh, AUC của celecoxib là tương đương khi dùng celecoxib dưới dạng viên nang nguyên vẹn hoặc thuốc trong nang được rắc lên sốt tảo. Không có thay đổi đáng kể nào về C_{max}, T_{max} hoặc T_{1/2} sau khi dùng bột thuốc trong nang kết hợp với sốt tảo.

Phân bố

Tỷ lệ gắn protein huyết tương là 97% ở nồng độ điều trị và celecoxib không ưu tiên gắn với hồng cầu.

Chuyển hóa

Celecoxib chuyển hóa chủ yếu qua trung gian cytochrome P450 2C9. Ba chất chuyển hóa, không ức chế COX-1 hoặc COX-2, đã được xác định trong huyết tương người, đó là alcol bậc nhất, acid carboxylic tương ứng và liên hợp với glucuronide của celecoxib.

Hoạt tính của cytochrome P450 2C9 giảm ở người có đa hình di truyền và điều này dẫn đến giảm hoạt tính enzyme, ví dụ người đồng hợp tử với đa hình CYP2C9*3.

Trong một nghiên cứu dược động học khi sử dụng celecoxib 200 mg x 1 lần/ngày ở người tình nguyện khỏe mạnh, có kiểu gen là CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, hoặc CYP2C9*3/*3, giá trị trung bình C_{max} và AUC₀₋₂₄ của celecoxib ở những người có kiểu gen CYP2C9*3/*3 vào ngày 7 lần lượt xấp xỉ gấp 4 lần và 7 lần, so với các kiểu gen khác. Trong ba nghiên cứu đơn liều riêng biệt, có tổng cộng 5 người có kiểu gen CYP2C9*3/*3, giá trị AUC₀₋₂₄ của liều đơn tăng khoảng 3 lần so với người chuyển hóa bình thường. Ước tính tần suất xuất hiện của kiểu gen *3/*3 là 0,3% đến 1,0% ở các nhóm dân tộc khác nhau.

Bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ có chuyển hóa qua CYP2C9 kém dựa trên tiền sử/kinh nghiệm với các cơ chất khác của CYP2C9 cần thận trọng khi dùng celecoxib.

Không có sự khác biệt đáng kể về mặt lâm sàng trong các thông số dược động học của celecoxib giữa người cao tuổi Mỹ-gốc Phi và người da trắng.

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

So với các đối tượng có chức năng gan bình thường, bệnh nhân suy gan nhẹ có C_{max} trung

Có rất ít kinh nghiệm về việc sử dụng celecoxib ở bệnh nhân suy thận. Dược động học của celecoxib chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận nhưng ít có khả năng thay đổi đáng kể ở những bệnh nhân này. Do đó, cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân suy thận. Chống chỉ định với bệnh nhân suy thận nặng.

Celecoxib chủ yếu được thải trừ qua quá trình chuyển hóa. Ít hơn 1% liều được thải trừ dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Sự biến thiên giữa các đối tượng trong quá trình phơi nhiễm celecoxib là khoảng 10 lần. Trong phạm vi liều điều trị, celecoxib thể hiện được động học không phụ thuộc vào liều và thời gian. Thời gian bán thải là 8 – 12 giờ. Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 5 ngày điều trị.

Hộp 2 vỉ (Alu-PVC) x 10 viên nang cứng, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 3 vỉ (Alu-PVC) x 10 viên nang cứng, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 5 vỉ (Alu-PVC) x 10 viên nang cứng, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 10 vỉ (Alu-PVC) x 10 viên nang cứng, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Điều kiện bảo quản: Để nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng trực tiếp.

Hạn dùng: 24 tháng, kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng thuốc: TCCS.

CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM LA TERRE FRANCE

Địa chỉ: Lô B3-1, góc đường D4-N1, khu công nghiệp Hựu Thạnh, Xã Hựu Thạnh, Huyện Đức Hòa, Tỉnh Long An, Việt Nam.

Điện thoại: 0706888899

Email: laterrefrance@laterrefrance.vn