



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

LACELE-XIB 200

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nang cứng chứa:

Thành phần hoạt chất: Celecoxib 200 mg

Thành phần tá dược: Sodium lauryl sulfate, Kollicoat® Protect, Croscarmellose sodium, Purified talc, Lactose monohydrate, Vỏ nang cứng gelatin số 2 (Gelatin, Silicon dioxide, Sodium lauryl sulfate, Methylparaben, Propylparaben, Glycerin, Acid acetic, Titan dioxide/ Candurin® silver fine, Polyethylen glycol 4000, Acetylated monoglycerides, Sucrose fatty acid esters, nước tinh khiết).

2. DẠNG BÀO CHẾ CỦA THUỐC

Viên nang cứng.

Mô tả dạng bào chế: Viên nang cứng số 2, thân màu trắng, nắp màu trắng, bên trong chứa bột màu trắng.

3. CHỈ ĐỊNH

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

Quyết định kê đơn thuốc ức chế COX-2 chọn lọc nên dựa trên đánh giá rủi ro chung của từng bệnh nhân.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Do nguy cơ tim mạch của celecoxib có thể tăng theo liều lượng và thời gian sử dụng, nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể. Nhu cầu giảm triệu chứng của bệnh nhân và đáp ứng điều trị cần được đánh giá lại định kỳ, đặc biệt ở bệnh nhân viêm xương khớp.

Viêm xương khớp

Liều dùng hàng ngày thông thường được khuyến cáo là 200 mg uống một lần mỗi ngày hoặc chia làm hai lần. Ở một số bệnh nhân, không đủ để giảm triệu chứng, tăng liều 200 mg hai lần mỗi ngày có thể làm tăng hiệu quả. Nếu không tăng lợi ích điều trị sau hai tuần, nên cân nhắc các lựa chọn điều trị khác.

Viêm khớp dạng thấp



Điều khuyến cáo ban đầu hàng ngày là 200 mg chia làm hai lần. Nếu cần, sau đó có thể tăng liều lên 200 mg hai lần mỗi ngày. Nếu không thấy lợi ích điều trị tăng lên sau hai tuần, nên cân nhắc các lựa chọn điều trị khác.

Viêm cột sống dính khớp

Liều dùng hàng ngày được khuyến cáo là 200 mg uống một lần mỗi ngày hoặc chia làm hai lần.

Ở một số bệnh nhân, không đủ để giảm triệu chứng, liều tăng lên 400 mg uống một lần mỗi ngày hoặc chia làm hai lần có thể làm tăng hiệu quả. Nếu không thấy lợi ích điều trị tăng lên sau hai tuần, nên cân nhắc các lựa chọn điều trị khác.

Liều dùng tối đa hàng ngày được khuyến cáo là 400 mg cho mọi chỉ định.

Người cao tuổi (> 65 tuổi): Cũng như ở người lớn trẻ tuổi, ban đầu nên dùng 200 mg mỗi ngày. Nếu cần, sau đó có thể tăng liều lên 200 mg, uống 2 lần/ngày. Cần đặc biệt thận trọng ở người cao tuổi có cân nặng dưới 50 kg.

Suy gan: Nên bắt đầu điều trị bằng một nửa liều khuyến cáo ở những bệnh nhân bị suy gan vừa phải với albumin huyết thanh từ 25-35 g/l. Kinh nghiệm ở những bệnh nhân như vậy chỉ giới hạn ở bệnh nhân xơ gan.

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

Trẻ em: Celecoxib không được chỉ định sử dụng cho trẻ em.

Bệnh nhân chuyển hóa kém qua CYP2C9: Bệnh nhân được biết hoặc nghi ngờ là người chuyển hóa kém qua CYP2C9 dựa trên kiểu gen hoặc tiền sử/kinh nghiệm trước đó với các chất nền CYP2C9 khác nên được dùng celecoxib một cách thận trọng vì nguy cơ tác dụng phụ phụ thuộc vào liều dùng tăng lên. Cân nhắc giảm liều xuống một nửa liều khuyến cáo thấp nhất.

Cách dùng

Celecoxib có thể được dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

Dùng đường uống.

Đối với những bệnh nhân gặp khó khăn khi nuốt viên nang, có thể trộn bột thuốc trong viên nang với táo nghiền, cháo trắng, sữa chua hoặc chuối nghiền. Cách thực hiện: toàn bộ phần bột bên trong viên nang cần được lấy ra cẩn thận và rắc đều lên một muỗng cà phê táo nghiền, cháo trắng, sữa chua hoặc chuối nghiền (nhiệt độ mát hoặc nhiệt độ phòng), sau đó uống ngay cùng với 240 ml nước. Hỗn hợp bột thuốc trên táo nghiền, cháo trắng hoặc sữa chua có thể bảo quản trong tủ lạnh (2–8°C) và sử dụng trong vòng 6 giờ. Hỗn hợp trộn với chuối nghiền không nên bảo quản lạnh và phải được dùng ngay lập tức.

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

Trong trường hợp liều cần dùng khác với hàm lượng có sẵn, nên sử dụng chế phẩm khác có hàm lượng thích hợp theo hướng dẫn của bác sĩ hoặc dược sĩ.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Tiền sử quá mẫn với celecoxib hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Đã biết có tiền sử quá mẫn với sulfonamid.



Loét dạ dày tá tràng đang tiến triển hoặc xuất huyết đường tiêu hóa (GI).

Bệnh nhân đã từng bị hen suyễn, viêm mũi cấp, polyp mũi, phù mạch, nổi mề đay hoặc các phản ứng dị ứng khác sau khi dùng acid acetylsalicylic hoặc NSAID bao gồm chất ức chế COX-2 (cyclooxygenase-2).

Phụ nữ mang thai hoặc phụ nữ trong độ tuổi sinh sản mà không sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả. Celecoxib đã được chứng minh là gây dị tật ở hai loài động vật được nghiên cứu. Nguy cơ đối với phụ nữ mang thai chưa được xác định, nhưng không thể loại trừ.

Phụ nữ đang cho con bú.

Suy 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 độ II-IV).

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

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nguy cơ huyết khối tim mạch:

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

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

Các biến chứng đường tiêu hóa trên (thủng, loét hoặc xuất huyết (PUBs)), một số trong đó 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 cao gặp biến chứng đường tiêu hóa khi dùng NSAID; bao gồm: người cao tuổi, bệnh nhân đang sử dụng đồng thời bất kỳ NSAID hoặc thuốc chống kết tập tiểu cầu nào khác (như acid acetylsalicylic) hoặc glucocorticoid, bệnh nhân sử dụng rượu hoặc bệnh nhân có tiền sử mắc bệnh đường tiêu hóa, như loét và xuất huyết đường tiêu hóa.

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

Sự khác biệt đáng kể về tính an toàn trên đường tiêu hóa giữa thuốc ức chế chọn lọc COX-2 dùng kèm acid acetylsalicylic so với NSAID dùng kèm acid acetylsalicylic chưa được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng dài hạn.

Sử dụng đồng thời NSAID khác



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

Tác dụng tim mạch

Một nghiên cứu dài hạn có đối chứng giả dược đã phát hiện thấy số lượng các biến cố tim mạch nghiêm trọng tăng lên, chủ yếu là nhồi máu cơ tim, ở những bệnh nhân mắc polyp tuyến rải rác được điều trị bằng celecoxib với liều 200 mg hai lần mỗi ngày và 400 mg hai lần mỗi ngày so với nhóm dùng giả dược.

Vì nguy cơ tim mạch của celecoxib có thể tăng theo liều lượng và thời gian sử dụng, nên sử dụng với thời gian ngắn nhất có thể và liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả. NSAID, bao gồm chất ức chế chọn lọc COX-2, đã được ghi nhận có liên quan đến nguy cơ tăng các biến cố bất lợi về tim mạch và huyết khối khi sử dụng kéo dài.

Mức độ chính xác của rủi ro liên quan đến một liều duy nhất vẫn chưa được xác định, cũng như thời gian điều trị cụ thể không liên quan đến tăng nguy cơ. Nhu cầu giảm triệu chứng và đáp ứng điều trị của bệnh nhân nên được đánh giá lại định kỳ, đặc biệt là ở những bệnh nhân bị viêm xương khớp.

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

Thuốc ức chế chọn lọc COX-2 không phải là thuốc thay thế cho acid acetylsalicylic để phòng ngừa các bệnh huyết khối tắc mạch tim mạch do không có tác dụng chống kết tập tiểu cầu. Do đó, không nên ngừng sử dụng các liệu pháp chống tiểu cầu.

Giữ nước và phù

Cũng như các thuốc khác được biết là có khả năng ức chế tổng hợp prostaglandin, tình trạng giữ nước và phù đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng celecoxib. Do đó, nên thận trọng khi dùng celecoxib ở những bệnh nhân có tiền sử suy tim, rối loạn chức năng thất trái hoặc tăng huyết áp, cũng như ở những bệnh nhân có tiền sử phù nề do bất kỳ lý do nào khác, vì việc ức chế prostaglandin có thể dẫn đến suy giảm chức năng thận và giữ nước. Cần đặc biệt lưu ý đối với những bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu hoặc có nguy cơ hạ thể tích tuần hoàn.

Tăng huyết áp

Giống như tất cả các NSAID khác, celecoxib có thể gây khởi phát tăng huyết áp mới hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng tăng huyết áp sẵn có, cả hai đều tình huống này đều có thể góp phần làm tăng nguy cơ mắc các biến cố tim mạch. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ huyết áp trong quá trình bắt đầu điều trị bằng celecoxib và trong suốt quá trình điều trị.

Tác dụng lên gan và thận

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

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 quan sát được với các NSAID so sánh. Những bệnh nhân có nguy cơ cao nhất bị độc tính trên thận 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 angiotensin (ACEI), 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 nghiêm trọng trên gan, bao gồm viêm gan tối cấp (một số trường hợp tử vong), hoại tử gan và suy gan (một số trường hợp tử vong hoặc phải ghép gan), đã được báo cáo với celecoxib. Trong số các trường hợp báo cáo về thời gian khởi phát, hầu hết các biến cố gan nghiêm trọng xuất hiện trong vòng một tháng sau khi bắt đầu điều trị bằng celecoxib.

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

Ức chế CYP2D6

Celecoxib ức chế CYP2D6. Mặc dù không phải là chất ức chế mạnh của enzym này, nhưng có thể cần phải giảm liều đối với các thuốc được hiệu chỉnh liều cá nhân và chuyển hóa qua CYP2D6.

Người chuyển hóa kém qua CYP2C9

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

Phản ứng quá mẫn da và toàn thân

Phản ứng da nghiêm trọng, một số trong số đó dẫn đến 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. Bệnh nhân có nguy cơ cao nhất gặp các phản ứng này vào giai đoạn đầu của quá trình điều trị: phần lớn các trường hợp xuất hiện phản ứng trong tháng đầu tiên điều trị. Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (bao gồm phản vệ, phù mạch và phát ban do thuốc kèm tình trạng tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS hay còn gọi là hội chứng quá mẫn) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng celecoxib.

Bệnh nhân có tiền sử dị ứng sulfonamid hoặc bất kỳ thuốc nào khác có thể có nguy cơ cao hơn đối với các phản ứng da nghiêm trọng hoặc phản ứng quá mẫn. Nên ngừng dùng celecoxib ngay khi có các dấu hiệu đầu tiên của phát ban da, tổn thương niêm mạc hoặc bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào khác của phản ứng quá mẫn.

Toàn thân

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

Sử dụng đồng thời với thuốc chống đông đường uống

Ở những bệnh nhân đang điều trị đồng thời với warfarin, đã có báo cáo về các biến cố xuất huyết nghiêm trọng, một số trong số đó gây tử vong. Đã có báo cáo về thời gian prothrombin (INR) tăng lên khi điều trị đồng thời với celecoxib. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ tình trạng này ở những bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông đường uống loại 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 xuất huyết.

Cần thận trọng khi phối hợp celecoxib với warfarin hoặc các thuốc chống đông đường uống khác bao gồm các thuốc chống đông thế hệ mới (ví dụ: apixaban, dabigatran và rivaroxaban).

Cảnh báo tá dược

Thuốc này có chứa lactose monohydrate, chính vì vậy với những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp với galactose, thiếu men tiêu hóa lactose (Lapp lactase) hoặc mắc hội chứng rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Thuốc này có chứa ít hơn 1 mmol natri (23mg) trong mỗi viên, nghĩa là về cơ bản “không chứa natri”.



Thuốc này có chứa methylparaben và propylparaben có thể gây ra phản ứng dị ứng (có thể xảy ra chậm).

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 chỉ ra độc tính sinh sản, bao gồm dị tật. 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. Nguy cơ tiềm ẩn đối với con người trong thai kỳ hiện chưa được xác định, nhưng không thể loại trừ. Celecoxib, giống như các thuốc khác ức chế tổng hợp prostaglandin khác, có thể gây mất trương lực tử cung và đóng sớm ống động mạch trong ba tháng cuối thai kỳ.

Trong ba tháng giữa hoặc ba tháng cuối của thai kỳ, các NSAID bao gồm celecoxib có thể gây rối loạn chức năng thận của thai nhi, có thể 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.

Celecoxib bị chống chỉ định ở phụ nữ có thai và phụ nữ có khả năng mang thai. Nếu phụ nữ mang thai trong khi đang điều trị bằng celecoxib, nên ngừng dùng celecoxib ngay lập tức.

Thời kỳ cho con bú

Celecoxib được bài tiết vào sữa của chuột đang cho con bú ở nồng độ tương đương trong huyết tương. Việc dùng celecoxib cho một số lượng hạn chế phụ nữ đang cho con bú đã cho thấy celecoxib được chuyển vào sữa mẹ rất thấp. Phụ nữ dùng celecoxib không nên cho con bú.

Khả năng sinh sản

Dựa trên cơ chế tác động, việc sử dụng NSAID, bao gồm celecoxib, có thể làm chậm hoặc ngăn cản sự rụng trứng do làm gián đoạn sự vỡ của nang buồng trứng, tình trạng này 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, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Bệnh nhân gặp triệu chứng chóng mặt, choáng váng hoặc buồn ngủ khi dùng celecoxib nên tránh lái xe hoặc vận hành máy móc. Celecoxib có ảnh hưởng không đáng kể hoặc nhẹ đến khả năng lái xe, vận hành máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác

Tương tác dược lực học

Thuốc chống đông máu

Hoạt tính chống đông máu cần được theo dõi, đặc biệt là trong vài ngày đầu sau khi bắt đầu dùng 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 gặp phải biến chứng chảy máu cao hơn.

Do đó, bệnh nhân dùng thuốc chống đông đường uống nên được theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin (INR), đặc biệt trong vài ngày đầu khi bắt đầu điều trị bằng celecoxib hoặc thay đổi liều celecoxib. Các biến cố chảy máu liên quan đến thời gian prothrombin tăng đã được báo



cáo, chủ yếu ở người cao tuổi, ở những bệnh nhân dùng celecoxib đồng thời với warfarin, một số trường hợp đã dẫn đến tử vong.

Thuốc hạ huyết áp

NSAID có thể làm giảm tác dụng của các thuốc hạ huyết áp, bao gồm thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACEI), thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II, thuốc lợi tiểu và thuốc chẹn beta. Tương tự như các NSAID khác, nguy cơ suy thận cấp, thường có thể hồi phục, có thể tăng lên 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 thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và/hoặc thuốc lợi tiểu được kết hợp với NSAID, bao gồm celecoxib. Do đó, cần thận trọng khi dùng phối hợp này, đặc biệt là ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần được cung cấp đủ nước và cần cân 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, việc dùng celecoxib 200 mg hai lần mỗi ngày không gây ra sự gia tăng đáng kể có ý nghĩa lâm sàng về huyết áp tâm thu hoặc tâm trương trung bình hàng ngày so sánh với điều trị bằng giả dược, khi được đánh giá bằng cách theo dõi huyết áp lưu động 24 giờ. Trong số những bệnh nhân được điều trị bằng celecoxib 200 mg hai lần mỗi ngày, 48% được xem là không đáp ứng với lisinopril tại lần thăm khám cuối (được định nghĩa là huyết áp tâm trương đo bằng máy đo huyết áp có băng quấn quanh cánh tay >90 mmHg hoặc 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.

Cyclosporin và tacrolimus

Dùng đồng thời NSAID và cyclosporin hoặc tacrolimus làm tăng tác dụng độc thận của cyclosporin hoặc tacrolimus. Cần theo dõi chức năng thận khi dùng kết hợp celecoxib và bất kỳ loại thuốc nào trong số này.

Acid acetylsalicylic

Celecoxib có thể được sử dụng với acid acetylsalicylic liều thấp nhưng không phải là thuốc thay thế acid acetylsalicylic trong dự phòng các bệnh tim mạch. Trong các nghiên cứu đã báo cáo, tương tự như các NSAID khác, việc sử dụng đồng thời acid acetylsalicylic liều thấp với celecoxib làm tăng nguy cơ loét đường tiêu hóa hoặc các biến chứng đường tiêu hóa khác so với khi chỉ dùng celecoxib đơn độc.

Tương tác dược động học

Tác động của celecoxib lên các thuốc khác:

Ức chế CYP2D6

Celecoxib là chất ức chế CYP2D6. Trong quá trình điều trị với celecoxib, nồng độ trong huyết tương của dextromethorphan (một cơ chất của CYP2D6) tăng lên 136%.

Nồng độ trong huyết tương của các thuốc là chất nền của enzym này có thể tăng lên khi dùng đồng thời celecoxib. Ví dụ về các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6 là thuốc chống trầm cảm (nhóm chống trầm cảm ba vòng và SSRI), thuốc an thần, thuốc chống loạn nhịp tim, v.v. Liều của các thuốc là cơ chất của CYP2D6 được điều chỉnh liều theo từng cá nhân có thể cần phải giảm khi bắt đầu điều trị bằng celecoxib hoặc tăng lên nếu ngừng điều trị bằng celecoxib.



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

Ức chế CYP2C19

Các nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy celecoxib có khả năng ức chế quá trình chuyển hóa qua enzym CYP2C19. Ý nghĩa lâm sàng của phát hiện *in vitro* này vẫn chưa được xác định.

Ví dụ một số thuốc được chuyển hóa qua CYP2C19 là diazepam, citalopram và imipramin.

Thuốc Methotrexat

Ở những 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 methotrexat (ở liều điều trị thấp khớp). Tuy nhiên, cần cân nhắc theo dõi đầy đủ các dấu hiệu độc tính liên quan đến methotrexat khi phối hợp hai thuốc này.

Lithi

Ở những người khỏe mạnh, việc dùng đồng thời celecoxib 200 mg hai lần mỗi ngày với lithi 450 mg hai lần mỗi ngày dẫn đến tăng nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) trung bình của lithi là 16% và tăng diện tích dưới đường cong (AUC) là 18%. Do đó, bệnh nhân đang điều trị bằng lithi nên được theo dõi chặt chẽ khi bắt đầu hoặc ngừng dùng celecoxib.

Thuốc tránh thai dùng đường uống

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

Glibenclamid/tolbutamid

Celecoxib không ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đến dược động học của tolbutamid (chất nền CYP2C9) hoặc glibenclamid.

Tác động của các thuốc khác lên celecoxib:

Người chuyển hóa kém CYP2C9

Ở những cá nhân có kiểu gen chuyển hóa kém qua CYP2C9 và dẫn đến tăng nồng độ celecoxib trong hệ tuần hoàn, việc điều trị đồng thời với chất ức chế CYP2C9 như fluconazol có thể dẫn đến tăng nồng độ celecoxib hơn nữa. Nên tránh những phối hợp như vậy ở những người đã biết có kiểu gen chuyển hóa kém CYP2C9.

Chất ức chế và chất cảm ứng CYP2C9

Vì celecoxib chủ yếu được chuyển hóa qua CYP2C9 nên dùng thuốc này với liều bằng một nửa liều khuyến cáo ở những bệnh nhân đang dùng fluconazol. Sử dụng đồng thời celecoxib liều duy nhất 200 mg và fluconazol liều 200 mg một lần mỗi ngày (một chất ức chế CYP2C9 mạnh), làm tăng nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) của celecoxib trung bình là 60% và diện tích dưới đường cong (AUC) là 130%.

Sử dụng đồng thời các chất gây cảm ứng CYP2C9 như rifampicin, carbamazepin và barbiturat có thể làm giảm nồng độ celecoxib trong huyết tương.

Ketoconazol và thuốc kháng acid

Ketoconazol hoặc thuốc kháng acid không ảnh hưởng đến dược động học của celecoxib.



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

Tương kỵ:

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 nhóm hệ cơ quan và được 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 ở bệnh nhân viêm xương khớp và bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có tỷ lệ mắc bệnh lớn hơn 0,01% và cao hơn những bệnh nhân được báo cáo dùng giả dược trong 12 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược và/hoặc có đối chứng hoạt chất kéo dài tới 12 tuần ở liều dùng celecoxib hàng ngày từ 100 mg đến 800 mg. Trong các nghiên cứu bổ sung sử dụng NSAID không chọn lọc làm đối chứng, khoảng 7400 bệnh nhân viêm khớp đã được điều trị bằng celecoxib ở liều dùng hàng ngày lên tới 800 mg, bao gồm khoảng 2300 bệnh nhân được điều trị trong 1 năm hoặc lâu hơn. Các tác dụng không mong muốn được quan sát thấy với celecoxib trong các nghiên cứu bổ sung này phù hợp với các tác dụng không mong muốn ở bệnh nhân bị thoái hóa khớp và viêm khớp dạng thấp được liệt kê trong Bảng 1.
- Các tác dụng không mong muốn được báo cáo ở tỷ lệ mắc bệnh cao hơn giả dược ở các đối tượng được điều trị bằng celecoxib 400 mg mỗi ngày trong các thử nghiệm phòng ngừa polyp dài hạn kéo dài tới 3 năm (các thử nghiệm Phòng ngừa u tuyến (APC) và Phòng ngừa polyp tuyến đại tràng rải rác (PreSAP) bằng Celecoxib);

Đặc tính dược lực học: An toàn tim mạch – Các nghiên cứu dài hạn trên bệnh nhân có polyp tuyến đại tràng rải rác.

Các tác dụng không mong muốn của thuốc từ sau khi thuốc lưu hành trên thị trường được báo cáo tự phát trong khoảng thời gian ước tính có hơn 70 triệu bệnh nhân được điều trị bằng celecoxib (với các liều lượng, thời gian và chỉ định khác nhau). Mặc dù những tác dụng không mong muốn này được xác định là tác dụng không mong muốn từ các báo cáo sau khi thuốc lưu hành trên thị trường, 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 với tổng số 38102 bệnh nhân được tiếp xúc với thuốc.

Bảng 1. Tác dụng không mong muốn của thuốc trong các thử nghiệm lâm sàng Celecoxib dữ liệu quan sát sau khi thuốc lưu hành trên thị trường của celecoxib (Theo thuật ngữ ưu tiên của MedDRA)^{1,2,3}

	Tần suất các tác dụng không mong muốn của thuốc					
Hệ cơ quan	Rất thường gặp (≥1/10)	Thường gặp (≥1/100 đến < 1/10)	Ít gặp (≥1/1000 đến < 1/100)	Hiếm gặp (≥ 1/10000 đến < 1/1000)	Rất hiếm gặp (< 1/10000)	Chưa rõ (không thể ước tính được từ dữ liệu có sẵn)



		Viêm xoang, nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm họng, nhiễm trùng đường tiết niệu				
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 cảm			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, dị cảm, buồn ngủ	Rối loạn vận động, rối loạn vị giác	Xuất huyết nội sọ (bao gồm cả xuất huyết nội sọ gây tử vong) ⁴ , viêm màng não vô khuẩn ⁴ , động kinh (bao gồm cả tình trạng động kinh trở nặng), Mất vị giác ⁴ ,	



					mắt 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, giảm 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 nặng hơn)			Thuyên tắc phổi ⁴ , đỏ bừng mặt ⁴	Viêm mạch máu ⁴	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		Viêm mũi, ho, khó thở ¹	Co thắt phế quản ⁴	Viêm phổi ⁴		
Rối loạn tiêu hóa		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 tiêu hóa nặng lên), 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		



Rối loạn gan mật			Chức năng gan bất thường, Tăng men gan (bao gồm tăng SGOT và SGPT)	Viêm gan ⁴	Suy gan ⁴ (đôi khi gây tử vong hoặc cần ghép gan), Viêm gan tối cấp ⁴ (một số trường hợp gây tử vong), Hoại tử gan ⁴ , Ú mật ⁴ , Viêm gan ứ mật ⁴ , Vàng da	
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban, ngứa (bao gồm ngứa toàn thân)	Mày đay, bầm máu dưới da ⁴	Phù mạch ⁴ , rụng tóc, quá mẫn	Viêm da bong tróc ⁴ , hồng ban đa dạng ⁴ , Hội chứng Stevens-Johnson ⁴ , Hoại tử biểu bì nhiễm độc ⁴ , Phản ứng thuốc kèm tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân, mụn mủ toàn thân cấp tính ⁴ , viêm da bóng nước ⁴	
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau khớp ⁴	Cơ thất cơ (chuột rút ở chân)		Viêm cơ ⁴	



Rối loạn thận và tiết niệu			Tăng creatinin máu, tăng ure máu	Suy thận cấp ⁴ , Hạ natri máu	Viêm ống kẽ thận ⁴ , hội chứng thận hư ⁴ , viêm cầu thận tổn thương tối thiểu ⁴	
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú				Rối loạn kinh nguyệt ⁴		Vô sinh ở nữ (giảm khả năng sinh sản ở nữ giới) ³
Rối loạn toàn thân và tại chỗ		Hội chứng giống cúm, phù ngoại vi/giữ nước.	Phù mắt, đau ngực ⁴			
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng về thủ thuật		Tổn thương (chấn thương do tai nạn)				

SGOT-men transaminase glutamic oxaloacetic huyết thanh (hay còn gọi là AST - Aspartat Aminotransferase)

SGPT-men transaminase glutamic pyruvic huyết thanh (hay còn gọi là ALT - Alanine Aminotransferase)

¹ Tác dụng không mong muốn 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 tới 3 năm (các thử nghiệm APC và PreSAP). Các tác dụng không mong muốn được liệt kê ở trên đối với các thử nghiệm phòng ngừa polyp chỉ là những phản ứng đã được ghi nhận trước đó trong kinh nghiệm giám sát sau khi thuốc lưu hành trên thị trường hoặc xảy ra thường xuyên hơn so với các thử nghiệm về viêm khớp.

² Hơn nữa, các tác dụng không mong muốn chưa được biết đến trước đây sau đây đã xảy ra trong các thử nghiệm phòng ngừa polyp, đại diện cho các bệnh nhân được điều trị bằng celecoxib 400 mg mỗi ngày trong 2 thử nghiệm lâm sàng kéo dài tới 3 năm (các thử nghiệm APC và PreSAP):

Thường gặp: đau thắt ngực, hội chứng ruột kích thích, sỏi thận, tăng creatinin máu, phì đại lành tính tuyến tiền liệt, tăng cân.

Ít gặp: nhiễm trùng *Helicobacter*, *herpes zoster*, bệnh ban đỏ, viêm phế quản phổi, viêm mê đạo, nhiễm trùng nước răng, u mỡ, đục thủy tinh dịch, xuất huyết kết mạc, huyết khối tĩnh mạch



sâu, khan giọng, xuất huyết trĩ, đại tiện thường xuyên vận động, loét miệng, viêm da dị ứng, u hạch, tiểu đêm, xuất huyết âm đạo, căng tức vú, gãy chi dưới, tăng natri máu.

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

⁴ Tần suất dựa trên phân tích tổng hợp tích lũy bằng cách gộp dữ liệu từ các thử nghiệm đại diện cho việc tiếp xúc thuốc ở 38102 bệnh nhân.

Trong dữ liệu cuối cùng (đã được thẩm định) 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 gộp từ cả hai thử nghiệm), tỷ lệ vượt trội so với giả được đối với nhồi máu cơ tim là 7,6 trường hợp trên 1.000 bệnh nhân (ít gặp) và không có tỷ lệ vượt trội so với giả được đối với đột quỵ (không phân biệt các loại đột quỵ).

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

Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ 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.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Hiện chưa có kinh nghiệm lâm sàng về quá liều celecoxib. Liều đơn lên đến 1200 mg và liều lặp lại lên đến 1200 mg hai lần mỗi ngày đã được sử dụng cho những người tình nguyện khỏe mạnh trong chín ngày mà không có tác dụng phụ đáng kể về mặt lâm sàng. Trong trường hợp nghi ngờ quá liều, cần thực hiện các biện pháp hỗ trợ y khoa phù hợp, ví dụ như loại bỏ phần thuốc còn trong dạ dày, theo dõi lâm sàng và nếu cần, tiến hành điều trị triệu chứng. Do celecoxib liên kết mạnh với protein huyết tương, lọc máu không phải là phương pháp hiệu quả để loại bỏ thuốc này ra khỏi cơ thể.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý điều trị: Thuốc kháng viêm không steroid và thuốc điều trị thấp khớp không steroid, nhóm NSAID, phân nhóm coxib.

Mã ATC: M01AH01.

Cơ chế tác dụng

Celecoxib là thuốc ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (COX-2) dùng đường uống, trong khoảng liều điều trị lâm sàng (200-400 mg mỗi ngày). Không ghi nhận sự ức chế COX-1 có ý nghĩa thống kê (được đánh giá thông qua khả năng ức chế sự hình thành thromboxan B2 [TxB2] ngoài cơ thể) ở khoảng liều này ở những người tình nguyện khỏe mạnh.

Tác dụng dược lực học

Cyclooxygenase chịu trách nhiệm tạo ra prostaglandin. Hai đồng dạng COX-1 và COX-2 đã được xác định. COX-2 là đồng dạng của enzym đã được chứng minh là được cảm ứng bởi các kích thích gây viêm và được cho là chịu trách nhiệm chính trong quá trình 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 (gây sốt, cảm nhận đau và chức năng nhận thức). COX-2 cũng có thể tham gia vào quá

Sự khác biệt về hoạt tính chống kết tập tiểu cầu giữa một số NSAID ức chế COX-1 và chất ức chế chọn lọc COX-2 có thể có ý nghĩa lâm sàng ở những bệnh nhân có nguy cơ phản ứng huyết khối – thuyên tắc mạch. Chất ức chế chọn lọc COX-2 làm giảm sự hình thành prostacyclin toàn thân (và có thể cả tại nội mô) mà không ảnh hưởng đến thromboxan tiểu cầu.

Tác dụng phụ thuộc liều trên quá trình tạo thromboxan B2 (Tx_{B2}) đã được quan sát sau khi dùng liều cao celecoxib. Tuy nhiên, ở những người khỏe mạnh, trong các nghiên cứu dùng nhiều liều nhỏ với liều 600 mg hai lần mỗi ngày (gấp ba lần liều khuyến cáo tối đa), celecoxib không có ảnh hưởng đến quá trình kết tập tiểu cầu và thời gian chảy máu so với giả dược.

Hấp thu

Ở những người tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh, nồng độ thuốc toàn thân (AUC) của celecoxib là tương đương khi celecoxib được dùng dưới dạng viên nang nguyên vẹn hoặc bột thuốc trong viên nang rắc lên táo nghiền. Không có thay đổi đáng kể nào về Cmax, Tmax hoặc T1/2 sau khi dùng bột thuốc trong viên nang rắc lên táo nghiền.

Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương là khoảng 97% ở nồng độ điều trị trong huyết tương và thuốc không có ái lực đặc hiệu với hồng cầu.

Celecoxib được chuyển hóa chủ yếu qua enzyme cytochrom P450 2C9. Ba chất chuyển hóa đã được xác định trong huyết tương người, không có hoạt tính ức chế COX-1 hoặc COX-2, bao gồm: một alcohol bậc một, acid carboxylic tương ứng và dạng liên hợp glucuronide của nó.

Hoạt tính của cytochrom P450 2C9 giảm ở những cá nhân mang các gen đa hình làm giảm hoạt tính của enzym, chẳng hạn như những người đồng hợp tử đối với đa hình CYP2C9*3.

Trong một nghiên cứu dược động học với celecoxib 200 mg 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} và AUC trung bình của celecoxib vào ngày thứ 7 lần lượt gấp khoảng 4 lần và 7 lần ở những đối tượng có kiểu gen là CYP2C9*3/*3 so với các kiểu gen khác. Trong ba nghiên cứu dùng liều đơn riêng biệt, bao gồm tổng cộng 5 đối tượng có kiểu gen là CYP2C9*3/*3, AUC₀₋₂₄ sau một liều đơn tăng khoảng 3 lần so với những người chuyển hóa thuốc bình thường. Ước tính tần suất kiểu gen đồng hợp tử *3/*3 vào khoảng 0,3–1,0% ở các nhóm dân tộc khác nhau.

Những bệnh nhân có tiền sử hoặc đã từng dùng các thuốc chuyển hóa qua CYP2C9 nên được sử dụng celecoxib một cách thận trọng.



Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về 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 cao tuổi (>65 tuổi).

So với những người có chức năng gan bình thường, những bệnh nhân suy gan nhẹ có mức tăng trung bình Cmax của celecoxib là 53% và AUC là 26%. Các giá trị tương ứng ở những bệnh nhân suy gan trung bình lần lượt là 41% và 146%. Khả năng chuyển hóa ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình có mối tương quan tốt nhất với nồng độ albumin huyết thanh. Nên bắt đầu điều trị ở một nửa liều khuyến cáo ở những bệnh nhân suy gan trung bình (có albumin huyết thanh 25-35 g/l).

Bệnh nhân suy gan nặng (albumin huyết thanh < 25 g/l) chưa được nghiên cứu và celecoxib chống chỉ định ở nhóm bệnh nhân này.

Có ít kinh nghiệm lâm sàng 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 không có khả năng thay đổi đáng kể ở những bệnh nhân này. Do đó, cần thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân suy thận. Celecoxib chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận nặng.

Thải trừ

Celecoxib chủ yếu được thải trừ qua quá trình chuyển hóa. Dưới 1% liều dùng được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Nồng độ phơi nhiễm celecoxib giữa các cá thể có thể dao động tới khoảng 10 lần. Celecoxib thể hiện đặc tính dược động học không phụ thuộc vào liều lượng và thời gian trong khoảng liều điều trị. Thời gian bán thải là 8-12 giờ. Nồng độ ổn định trong huyết tương đạt được trong vòng 5 ngày điều trị.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 2 vỉ Alu/Alu x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 3 vỉ Alu/Alu x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 6 vỉ Alu/Alu x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 10 vỉ Alu/Alu x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

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

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

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Công ty TNHH MTV Dược phẩm LA TERRE FRANCE

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