



TỔ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG DỰ KIẾN LƯU HÀNH



Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

MEDCOXIB 400

Celecoxib 400 mg

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. THÀNH PHẦN, HÀM LƯỢNG CỦA THUỐC

Mỗi viên nang cứng chứa:

Thành phần hoạt chất: celecoxib.....400 mg

Tá dược: lactose monohydrat, natri lauryl sulfat, natri croscarmellose, povidon K30, magnesi stearat, vỏ nang màu trắng – trắng (vạch đỏ) (gelatin, silicon dioxit, natri lauryl sulfat, methylparaben, propylparaben, glycerin, acid acetic, titan dioxit, màu ánh bạc, màu Erythrosin, màu Tartrazin).

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nang cứng

Mô tả: Viên nang cứng số 0, màu trắng – trắng (vạch đỏ), bên trong chứa bột thuốc màu trắng.

3. CHỈ ĐỊNH

Chỉ định để làm giảm triệu chứng trong điều trị

- + Viêm xương khớp (OA)
- + Viêm khớp dạng thấp (RA)
- + Viêm cột sống dính khớp ở trẻ từ 2 tuổi trở lên (JRA)
- + Viêm cột sống dính khớp (AS)
- + Đau cấp tính (AP)
- + Đau bụng kinh nguyên phát (PD)

Cần nhắc cẩn thận lợi ích và nguy cơ của celecoxib và các phương pháp điều trị khác trước khi quyết định sử dụng celecoxib.

4. LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Cách dùng: Dùng đường uống.

Celecoxib có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn. Đối với những bệnh nhân khó nuốt viên nang, có thể lấy bột thuốc trong nang cho vào sinh tố táo, cháo, sữa chua hoặc chuối nghiền để uống cùng. Khi đó, phải cho toàn bộ bột thuốc vào khoảng một thìa nhỏ nước sinh tố táo, cháo,



sữa chua hoặc chuối nghiền ở nhiệt độ phòng và phải ăn ngay với khoảng 240 ml nước. Lượng thuốc đã trộn với nước sinh tố táo, cháo hoặc sữa chua có thể ổn định tới 6 giờ khi được bảo quản trong tủ lạnh (2-8°C). Bột thuốc trong nang sau khi trộn với chuối nghiền không được bảo quản trong điều kiện lạnh mà phải ăn ngay.

Trong trường hợp quên uống thuốc, uống liều đó ngay khi nhớ ra. Tuy nhiên, nếu gần đến giờ dùng liều tiếp theo, hãy bỏ qua liều đã quên và tiếp tục lịch uống thuốc (lưu ý không uống hai liều cùng một lúc).

Liều dùng:

Cần sử dụng celecoxib với liều thấp nhất trong thời gian ngắn nhất do nguy cơ tim mạch (CV-cardiovascular) của celecoxib có thể tăng theo liều lượng và thời gian phơi nhiễm. Cần đánh giá định kỳ biểu hiện lâm sàng và khả năng đáp ứng khi điều trị của bệnh nhân, đặc biệt là ở bệnh nhân viêm xương khớp.

Viêm xương khớp (OA)

Liều khuyến cáo: 200 mg x 1 lần/ngày hoặc 100 mg x 2 lần/ngày.

Ở một số bệnh nhân, nếu các triệu chứng không thuyên giảm, có thể tăng liều 200 mg x 2 lần/ngày để tăng hiệu quả điều trị. Nếu không có hiệu quả sau 2 tuần điều trị, nên xem xét lựa chọn điều trị khác.

Viêm khớp dạng thấp (RA)

Liều khuyến cáo: 100 mg - 200 mg x 2 lần/ngày. Nếu cần có thể tăng liều tiếp theo lên 200 mg x 2 lần/ngày. Nếu không có hiệu quả sau 2 tuần điều trị, nên xem xét lựa chọn điều trị khác.

Viêm cột sống dính khớp ở trẻ từ 2 tuổi trở lên (JRA)

Liều khuyến cáo: 50 mg x 2 lần/ngày ở bệnh nhân từ 10-25 kg.

100 mg x 2 lần/ngày ở bệnh nhân > 25 kg.

Viêm cột sống dính khớp (AS)

Liều khuyến cáo: 200 mg x 1 lần/ngày hoặc 100 mg x 2 lần/ngày. Ở một số bệnh nhân, nếu các triệu chứng không thuyên giảm, có thể tăng liều 400 mg chia 1-2 lần/ngày để tăng hiệu quả điều trị. Nếu không có hiệu quả sau 2 tuần điều trị, nên xem xét lựa chọn điều trị khác.

Đau cấp tính và đau bụng kinh nguyên phát (AP & PD)

Liều khởi đầu: 400 mg/ngày, nếu cần có thể bổ sung thêm liều 200 mg trong ngày đầu tiên.

Liều lượng cho những ngày tiếp theo: 200 mg x 2 lần/ngày.

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

Các đối tượng đặc biệt:

Người cao tuổi

Như người trẻ, liều khởi phát là 200 mg/ngày, có thể tăng lên 200 mg x 2 lần/ngày nếu cần. Cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng thuốc ở bệnh nhân cao tuổi có trọng lượng cơ thể dưới 50 kg.

Bệnh nhân suy gan

Điều trị với 50% liều khuyến cáo ở những bệnh nhân suy gan trung bình (albumin huyết thanh 25-35 g/l). Kinh nghiệm ở những bệnh nhân này chỉ giới hạn ở những bệnh nhân xơ gan.

Bệnh nhân suy thận

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

Bệnh nhân chuyển hóa qua CYP2C9 kém

Bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ có chuyển hóa kém qua CYP2C9 (dựa trên kiểu gen hoặc tiền sử trước đó / kinh nghiệm với các cơ chất của CYP2C9 khác) nên thận trọng khi sử dụng celecoxib vì nguy cơ tác dụng không mong muốn phụ thuộc vào liều. Cần nhắc giảm liều khi khởi đầu điều trị với celecoxib ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân nhi

Celecoxib không được chỉ định sử dụng cho trẻ em.

7. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với celecoxib, hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Mẫn cảm với sulfonamid.

Loét dạ dày tiến triển hoặc xuất huyết tiêu hóa.

Bệnh nhân có tiền sử hen suyễn, viêm mũi cấp tính, polyp mũi, phù nề loạn thần kinh mạch máu (angioneurotic oedema), nổi mề đay hoặc các phản ứng dị ứng khác sau khi uống acid acetylsalicylic (aspirin) hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác (NSAID) bao gồm cả các thuốc ức chế COX-2 (cyclooxygenase-2).

Chống chỉ định ở phụ nữ có thai và phụ nữ có khả năng mang thai (trừ khi sử dụng phương pháp tránh thai hiệu quả). Celecoxib đã được chứng minh là gây ra dị tật ở hai loài động vật được nghiên cứu. Các nguy cơ tiềm ẩn nguy cơ đối với phụ nữ trong thai kỳ chưa được biết đến, nhưng không thể loại trừ.

Phụ nữ cho con bú.

Bệnh nhân 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.

Bệnh nhân suy tim sung huyết (NYHA II-IV).

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

0404
NG T
NH P
C PH.
OC
T NAI
05

Chống chỉ định điều trị hậu phẫu ở bệnh nhân phẫu thuật bắc cầu động mạch vành (CABG).

8. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Tác dụng lên tiêu hóa

Trong các bệnh nhân gặp phải biến chứng đường tiêu hóa trên và dưới khi điều trị bằng celecoxib (thủng, loét hoặc chảy máu), một số trong số đó đã tử vong. Cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân có nguy cơ phát triển biến chứng đường tiêu hóa khi sử dụng NSAID; người già, sức khỏe suy nhược, bệnh nhân sử dụng đồng thời bất kỳ NSAID hoặc thuốc chống kết tập tiểu cầu như acid acetylsalicylic hoặc glucocorticoid khác, hoặc bệnh nhân có tiền sử bệnh đường tiêu hóa, chẳng hạn như loét và xuất huyết tiêu hóa.

Khi sử dụng đồng thời celecoxib và acid acetylsalicylic (ngay cả ở liều thấp) sẽ làm tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn đường tiêu hóa cho celecoxib (loét đường tiêu hóa hoặc các biến chứng đường tiêu hóa khác). Sự khác biệt đáng kể về độ an toàn lên đường tiêu hóa giữa các chất ức chế COX-2 chọn lọc + axit acetylsalicylic so với NSAID + acid acetylsalicylic chưa được chứng minh 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.

Tác dụng tim mạch

Bệnh nhân điều trị trong thời gian dài, quan sát thấy có nguy cơ cao gặp các biến cố tim mạch nghiêm trọng, chủ yếu là nhồi máu cơ tim. Nghiên cứu có đối chứng với giả dược ở những đối tượng có polyp tuyến rai rác được điều trị bằng celecoxib với liều 200mg, 2 lần/ngày và 400mg, 2 lần/ngày so với giả dược.

Bởi vì nguy cơ tim mạch của celecoxib có thể tăng lên theo liều lượng và thời gian tiếp xúc nên chỉ sử dụng thuốc trong thời gian ngắn nhất và liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả. Các thuốc NSAIDS, bao gồm cả các chất ức chế chọn lọc COX-2, có liên quan đến việc tăng nguy cơ gặp phải các tác dụng không mong muốn trên tim mạch và huyết khối khi sử dụng kéo dài, nên đánh giá định kỳ đáp ứng của bệnh nhân với celecoxib, đặc biệt ở những bệnh nhân bị thoái hóa khớp. Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ dẫn đến biến cố tim mạch (ví dụ tăng huyết áp, tăng lipid máu, đái tháo đường, hút thuốc lá) chỉ nên điều trị bằng celecoxib sau khi cân nhắc cẩn thận.

Thuốc ức chế chọn lọc COX-2 không thay thế cho acid acetylsalicylic để dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch do chúng không có tác dụng chống kết tập tiểu cầu. Do đó, không nên ngừng các liệu pháp chống kết tập 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 quy



có thể dẫn đến tử vong. Nguy cơ này có thể xuất hiện sớm trong vòng 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.

Giữ nước và phù nề

Cũng giống như các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin khác, celecoxib gây giữ nước và phù nề. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng celecoxib ở những bệnh nhân có tiền sử suy tim mạch, rối loạn chức năng thất trái hoặc tăng huyết áp, và ở những bệnh nhân bị phù trước do bất kỳ lý do nào, vì ức chế prostaglandin có thể dẫn đến suy giảm chức năng thận và giữ nước. Cần thận trọng ở những bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu hoặc có nguy cơ bị giảm thể tích tuần hoàn.

Tăng huyết áp

Như với tất cả các NSAIDS, celecoxib có thể dẫn đến khởi phát tăng huyết áp hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng tăng huyết áp sẵn có, từ đó góp phần làm tăng tỷ lệ mắc các biến cố tim mạch. Do đó, nên theo dõi chặt chẽ huyết áp trong khi bắt đầu điều trị celecoxib và trong suốt quá trình điều trị.

Tác dụng trên gan và thận

Giảm chức năng gan và thận, đặc biệt là rối loạn chức năng tim thường gặp hơn ở người cao tuổi, do đó cần duy trì giám sát y tế thích hợp trên các đối tượng này.

NSAIDS, bao gồm celecoxib có thể gây độc cho thận. Những bệnh nhân có nguy cơ nhiễm độc thận cao nhất là những người bị suy 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. Cần theo dõi cẩn thận khi điều trị celecoxib cho những đối tượng này.

Các phản ứng gan nặng, bao gồm viêm gan tối cấp (một số dẫn đến tử vong), hoại tử gan và suy gan (một số có kết cục tử vong hoặc cần ghép gan) đã được báo cáo với celecoxib. Hầu hết các tác dụng phụ nghiêm trọng về gan khởi phát và phát triển trong vòng một tháng sau khi bắt đầu điều trị bằng celecoxib.

Nếu trong quá trình điều trị, bệnh nhân bị suy giảm bất kỳ chức năng hệ cơ quan nào được mô tả ở trên, nên tiến hành các biện pháp thích hợp và xem xét ngừng sử dụng celecoxib.

Ức chế CYP2D6

Celecoxib ức chế CYP2D6. Mặc dù nó không phải là một chất ức chế mạnh mẽ của enzym này, có thể cần giảm liều các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6.

Các bệnh nhân chuyển hóa kém qua CYP2C9

Nên thận trọng khi dùng celecoxib ở những bệnh nhân này.

Phản ứng quá mẫn trên da và toàn thân

Phản ứng da nghiêm trọng, một số trong số đó gây tử vong, bao gồm viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson, và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), đã được báo cáo với tần suất rất hiếm là có liên quan tới việc sử dụng celecoxib. Bệnh nhân dường như có nguy cơ cao nhất gặp những phản ứng này ở thời điểm sớm của quá trình điều trị: trong phần lớn các trường hợp phản ứng khởi phát trong tháng điều trị đầu tiên. Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (bao gồm sốc phản vệ và phù mạch, phát ban do thuốc với triệu chứng 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 sulfonamid hoặc dị ứng bất kì thuốc có thể có nguy cơ cao hơn các phản ứng da nghiêm trọng hoặc phản ứng quá mẫn. Nên ngừng celecoxib ngay khi có các biểu hiện đầu tiên của phát ban da, tổn thương niêm mạc hoặc bất kỳ dấu hiệu nào khác của quá mẫn.

Viêm

Celecoxib có thể che dấu triệu chứng của sốt và các dấu hiệu của phản ứng viêm khác.

Sử dụng với thuốc chống đông đường uống

Ở những bệnh nhân điều trị đồng thời với warfarin đã xảy ra các biến cố chảy máu nghiêm trọng, một số người trong số họ đã tử vong. Khi sử dụng đồng thời với warfarin đã làm tăng thời gian prothrombin (INR). Do đó, nên được theo dõi chặt chẽ chỉ số INR ở những bệnh nhân dùng thuốc chống đông đường uống warfarin / coumarin, đặc biệt khi bắt đầu điều trị hay thay đổi liều celecoxib. Việc sử dụng đồng thời thuốc chống đông với NSAIDS 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 thuốc chống đông máu mới (ví dụ apixaban, dabigatran và rivaroxaban).

Tá dược

Lactose

Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose- galactose không nên dùng thuốc này.

Erythrosin

Thuốc có thể gây ra phản ứng dị ứng.

Tartrazin

Thuốc có thể gây ra phản ứng dị ứng.

9. PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ PHỤ NỮ CHO CON BÚ

Thời kỳ mang thai:

Các nghiên cứu trên động vật (chuột và thỏ) đã cho thấy độc tính sinh sản, bao gồm cả các 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 có nguy cơ sảy thai tự nhiên cao hơn sau khi sử dụng các chất ức chế tổng hợp prostaglandin trong giai đoạn đầu của thai kỳ. Tiềm năng nguy cơ của con người trong thai kỳ chưa được biết nhưng không thể loại trừ. Celecoxib cũng như với các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin khác có thể gây đờ tử cung và đóng sớm ống động mạch trong ba tháng cuối.

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

Celecoxib được chống chỉ định trong thai kỳ và ở phụ nữ có khả năng có thai. Trong quá trình điều trị nếu phát hiện phụ nữ đang mang thai nên ngưng dùng celecoxib.

Thời kỳ cho con bú:

Celecoxib bài tiết được trong sữa của chuột cho con bú ở nồng độ tương tự như trong huyết tương. Trong nghiên cứu có giới hạn về việc sử dụng celecoxib cho một số phụ nữ cho con bú đã cho thấy sự chuyển celecoxib rất thấp vào sữa mẹ. Phụ nữ dùng celecoxib không nên cho con bú.

Khả năng sinh sản

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

10. ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Thuốc có thể gây ra phản ứng bất lợi là chóng mặt, choáng váng hoặc buồn ngủ nên hạn chế lái xe hoặc vận hành máy móc.

11. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác dược lực học:

Thuốc chống đông máu:

Tác dụng chống đông máu cần được theo dõi đặc biệt trong vài ngày đầu sau khi điều trị hoặc thay đổi liều celecoxib ở bệnh nhân dùng warfarin hoặc các thuốc chống đông máu khác vì những bệnh nhân này có nguy cơ gặp phải các biến chứng chảy máu. Do đó, bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu đường uống cần được theo dõi chặt chẽ về thời gian prothrombin (INR), đặc biệt trong vài ngày sau khi bắt đầu điều trị hoặc thay đổi liều celecoxib. Các biến chứng chảy máu kết hợp với tăng thời gian prothrombin đã xảy ra ở một số người bệnh (chủ yếu người cao tuổi) khi dùng celecoxib đồng thời với warfarin, có thể dẫn đến tử vong.

Thuốc chống tăng huyết áp:

0040
ĐNG
NH
S PH
COC
T NA
HỒ

Các thuốc chống viêm không steroid có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp bao gồm thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, thuốc lợi tiểu và thuốc chẹn beta. Khi sử dụng kết hợp NSAID (bao gồm cả celecoxib) và thuốc ức chế men chuyển, đối kháng thụ thể angiotensin II và hoặc thuốc lợi tiểu, có nguy cơ xảy ra suy thận cấp và có khả năng phục hồi, biến cố này có thể tăng ở một số bệnh nhân bị suy thận (ví dụ bệnh nhân mất nước, dùng thuốc lợi tiểu hoặc bệnh nhân cao tuổi). Cần chú ý đến tương tác này khi dùng celecoxib đồng thời với các thuốc chống tăng huyết áp, đặc biệt là ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần uống nước đầy đủ và theo dõi chức năng thận định kỳ sau khi sử dụng đồng thời.

Ciclosporin và tacrolimus

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

Acid acetylsalicylic

Celecoxib có thể được sử dụng với acid acetylsalicylic liều thấp nhưng celecoxib không phải là chất thay thế cho acid acetylsalicylic trong điều trị dự phòng bệnh tim mạch. Trong các nghiên cứu đã thu được, cũng như với các NSAID khác, dùng đồng thời celecoxib với acid acetylsalicylic liều thấp làm tăng nguy cơ loét đường tiêu hóa hoặc các biến chứng đường tiêu hóa khác so với việc sử dụng celecoxib đơn thuần.

Tương tác dược động học

Ảnh hưởng của celecoxib lên các sản phẩm thuốc khác

Ức chế CYP2D6

Celecoxib là chất ức chế CYP2D6. Nồng độ huyết tương của các thuốc là chất nền của enzym này có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời celecoxib. Ví dụ về các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6 là thuốc chống trầm cảm (tricyclics và SSRIs), thuốc an thần kinh, thuốc chống loạn nhịp,... Liều lượng của các thuốc này có thể cần giảm khi bắt đầu kết hợp điều trị bằng celecoxib hoặc tăng lên nếu ngưng điều trị bằng celecoxib.

Dùng đồng thời celecoxib 200 mg hai lần mỗi ngày dẫn đến tăng gấp 2,6 lần và 1,5 lần nồng độ trong huyết tương của dextromethorphan và metoprolol (chất nền CYP2D6). Sự gia tăng này là do ức chế celecoxib của sự trao đổi chất nền CYP2D6.

Ức chế CYP2C19

Trong các nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy celecoxib ức chế sự chuyển hóa do CYP2C19. Ý nghĩa lâm sàng của phát hiện *in vitro* này chưa được xác định. Các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C19 như diazepam, citalopram và imipramin.

Methotrexat

Y
C
M
N

Ở những bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp, celecoxib không có ảnh hưởng đáng kể về mặt thống kê về dược động học (giải phóng huyết tương hoặc thận) của methotrexat (ở liều điều trị thấp khớp). Tuy nhiên, cần phải cân nhắc việc theo dõi đầy đủ độc tính liên quan đến methotrexat khi kết hợp hai thuốc này.

Lithi

Ở những đối tượng khỏe mạnh, dùng đồng thời celecoxib 200 mg x 2 lần / ngày với 450 mg x 2 lần / ngày lithium dẫn đến tăng C_{max} trung bình của lithi 16% và AUC của lithi 18%. Do đó, bệnh nhân điều trị lithi nên được theo dõi chặt chẽ khi bắt đầu kết hợp hoặc ngưng kết hợp celecoxib.

Thuốc tránh thai đường uống

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

Glibenclamid / tolbutamid

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

Ảnh hưởng của các sản phẩm thuốc khác trên celecoxib

Các bệnh nhân chuyển hóa kém qua CYP2C9

Ở những bệnh nhân chuyển hóa kém qua CYP2C9 đã cho thấy tăng phơi nhiễm với celecoxib, điều trị đồng thời với các chất ức chế CYP2C9 như fluconazol có thể dẫn đến tăng phơi nhiễm với celecoxib. Các kết hợp như vậy nên tránh ở những bệnh nhân chuyển hóa kém qua CYP2C9.

Chất ức chế và chất cảm ứng CYP2C9

Vì celecoxib chủ yếu được chuyển hóa bởi CYP2C9, nên sử dụng một nửa liều khuyến cáo ở những bệnh nhân dùng cùng fluconazol. Sử dụng đồng thời liều 200 mg celecoxib và 200 mg fluconazol mỗi ngày một lần (fluconazol là một chất ức chế CYP2C9 mạnh), dẫn đến tăng trung bình C_{max} của celecoxib là 60% và AUC của celecoxib là 130%. Sử dụng đồng thời celecoxib với 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 đã không thấy ảnh hưởng đến dược động học của celecoxib.

Bệnh nhân nhi

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

12. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các phản ứng có hại được liệt kê theo hệ thống cơ quan và xếp loại theo tần suất trong Bảng 1, phản ánh dữ liệu từ các nguồn sau:

- Các phản ứng có hại được báo cáo ở bệnh nhân viêm xương khớp và bệnh nhân viêm khớp dạng thấp với tỷ lệ mới mắc lớn hơn 0,01% và cao hơn so với tỷ lệ được báo cáo đối với giả dược trong 12 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược và / hoặc có thời gian lên đến 12 tuần với liều hàng ngày celecoxib từ 100 mg lên đến 800 mg. Trong các nghiên cứu đối chứng NSAID không chọn lọc, khoảng 7400 bệnh nhân viêm khớp đã được điều trị bằng celecoxib với liều hàng ngày lên đến 800 mg, bao gồm khoảng 2300 bệnh nhân được điều trị trong 1 năm hoặc lâu hơn. Các phản ứng bất lợi quan sát được với celecoxib trong các nghiên cứu bổ sung này phù hợp với các phản ứng đối với bệnh nhân viêm xương khớp và viêm khớp dạng thấp được liệt kê trong Bảng 1.
- Các phản ứng có hại được báo cáo với tỷ lệ xuất hiện cao hơn giả dược cho những đối tượng được điều trị bằng celecoxib 400 mg mỗi ngày trong các thử nghiệm phòng ngừa polyp dài hạn kéo dài đến 3 năm (Phòng ngừa u tuyến với Celecoxib (APC) và Phòng ngừa Polyp dị tật lê tẻ đại trực tràng (PreSAP) thử nghiệm; xem Phần 5.1, An toàn tim mạch - các nghiên cứu dài hạn liên quan đến bệnh nhân có polyp tuyến lê tẻ).
- Các phản ứng có hại của thuốc do giám sát sau lưu hành như được báo cáo tự phát trong thời gian ước tính có khoảng > 70 triệu bệnh nhân được điều trị bằng celecoxib (các liều lượng, thời lượng và chỉ định khác nhau). Mặc dù đây được xác định là phản ứng từ các báo cáo hậu mãi, dữ liệu thử nghiệm đã được tham khảo để ước tính tần suất. Tần suất dựa trên phân tích tổng hợp tích lũy với tổng hợp các thử nghiệm thể hiện mức độ phơi nhiễm ở 38102 bệnh nhân. Những tác dụng không mong muốn sau đây được quan sát và báo cáo trong khi điều trị với celecoxib theo các mức tần suất: 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 gặp ($< 1/10.000$), Không biết tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có).

Bảng 1: Phản ứng bất lợi từ các thử nghiệm lâm sàng với liều celecoxib từ 100 – 800 mg dùng trong 12 tuần và trên 1 năm

Cơ quan	Tần suất gặp phải các phản ứng bất lợi của thuốc					
	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không biết tần suất
Nhiễm trùng và miễn dịch		Viêm xoang, nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm họng, nhiễm trùng đường tiết niệu,				



Cơ quan	Tần suất gặp phải các phản ứng bất lợi của thuốc					
	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không biết tần suất
		nhiễm trùng đường ruột				
Rối loạn máu và hệ thống bạch huyết			Thiếu máu	Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu	Giảm tế bào máu ⁴	
Rối loạn hệ thống miễn dịch		Tăng mẫn cảm			Sốc phản vệ ⁴ , phản ứng phản vệ ⁴	
Chuyển hóa và dinh dưỡng			Tăng kali máu			
Rối loạn tâm thần		Mất ngủ	Lo lắng, trầm cảm, mệt mỏi	Trạng thái lẫn lộn, ảo giác ⁴		
Rối loạn hệ thần kinh		Chóng mặt, tăng trương lực cơ, nhức đầu ⁴	Nhồi máu não ¹ , loạn cảm, buồn ngủ	Mất điều hòa, 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 cả trầm trọng thêm tình trạng động kinh) ⁴ , chứng mất vị giác ⁴ , chứng mất khứu giác ⁴	
Rối loạn mắt			Nhìn mờ, viêm kết mạc ⁴	Xuất huyết mắt ⁴	Tắc nghẽn động mạch võng mạc ⁴ , tắc tĩnh mạch võng mạc ⁴ ,	

0040
 NG
 NH
 C PI
 001
 TN/
 HỒ

Cơ quan	Tần suất gặp phải các phản ứng bất lợi của thuốc					
	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không biết tần suất
Rối loạn tai và màng nhĩ			Ù tai, giảm thính giác ¹			
Rối loạn tim		Nhồi máu cơ tim ¹	Suy tim, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh	Rối loạn nhịp tim ⁴		
Rối loạn mạch	Tăng huyết áp ¹ (bao gồm cả tăng huyết áp tiên triển)			Thuyên tắc phổi ⁴ , đỏ bừng ⁴	Viêm mạch máu ⁴	
Rối loạn hô hấp, 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 , chứng khó nuốt ¹	Táo bón, viêm dạ dày, viêm miệng, viêm đường tiêu hóa (kể cả làm nặng tình trạng viêm đường tiêu hóa), ợ hơi	Xuất huyết dạ dày-ruột ⁴ , loét tá tràng, loét dạ dày, loét thực quản, loét ruột, loét ruột già, thủng ruột, viêm thực quản, viêm tụy, viêm đại tràng ⁴		
Rối loạn gan mật			Chức năng gan bất thường, tăng men gan (kể cả tăng SGOT và SGPT)	Viêm gan ⁴	Suy gan ⁴ (đôi khi gây tử vong hoặc cần cấy ghép gan), viêm gan virus ác tính ⁴ (một số đã tử vong), hoại tử gan ⁴ , ứ mật ⁴ , viêm gan vàng da ⁴ ứ mật ⁴	

9-C.1
 Y
 M
 1
 LA NA

Cơ quan	Tần suất gặp phải các phản ứng bất lợi của thuốc					
	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không biết tần suất
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban, ngứa (bao gồm ngứa nói chung)	Mày đay, bầm máu ⁴	Phù mạch ⁴ , rụng tóc, nhạy cảm với ánh sáng	Viêm da tróc vảy ⁴ , ban đỏ đa thể ⁴ , hội chứng Steven-Johnson ⁴ , hoại tử biểu bì nhiễm độc ⁴ , phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) ⁴ , mụn mủ ngoại ban tổng quát cấp tính (AGEP) ⁴ , viêm da bong nước ⁴	
Rối loạn mô cơ xương và mô liên kết		Đau khớp ⁴	Cơ thắt cơ bắp (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 ⁴	Viêm thận kẽ Tubulo ⁴ , hội chứng thận hư ⁴ , viêm cầu thận tổn thương tối thiểu ⁴	
Rối loạn sinh sản và rối				Rối loạn kinh nguyệt ⁴		Hiếm muộn nữ (giảm khả năng sinh sản của nữ giới) ³
Rối loạn hệ thống và vị trí sử dụng		Triệu chứng giống cúm, phù nề ngoại vi / giữ nước	Phù mắt, đau ngực ⁴			

Cơ quan	Tần suất gặp phải các phản ứng bất lợi của thuốc					
	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không biết tần suất
Chấn thương, nhiễm độc và các biến chứng		Chấn thương (chấn thương do tai nạn)				
<p>¹ Các phản ứng có hại của thuốc xảy ra trong các thử nghiệm phòng ngừa polyp, đại diện cho các đối tượng được điều trị bằng Celecoxib 400 mg mỗi ngày trong 2 thử nghiệm lâm sàng kéo dài đến 3 năm (thử nghiệm APC và PreSAP).</p> <p>Các phản ứng có hại của thuốc được liệt kê ở trên đối với các thử nghiệm phòng ngừa polyp chỉ là những phản ứng đã được ghi nhận trước đây trong kinh nghiệm giám sát sau khi sản phẩm lưu hành trên thị trường, hoặc đã xảy ra thường xuyên hơn so với các thử nghiệm viêm khớp.</p> <p>² Hơn nữa, các phản ứng bất lợi chưa được biết trước đây sau đây đã xảy ra trong các thử nghiệm phòng ngừa polyp, đại diện cho các đối tượng được điều trị bằng celecoxib 400 mg mỗi ngày trong 2 thử nghiệm lâm sàng kéo dài đến 3 năm (thử nghiệm APC và PreSAP):</p> <p>Thường gặp: đau thắt ngực, hội chứng ruột kích thích, sỏi thận, creatinin máu tăng, u xơ tiền liệt tuyến, tăng cân.</p> <p>Ít gặp: nhiễm vi khuẩn helicobacter, herpes zoster, viêm quầng, viêm phế quản phổi, nhiễm trùng nước, lipoma, thủy tinh thể, xuất huyết kết mạc, huyết khối tĩnh mạch sâu, chứng khó tiêu, xuất huyết do trĩ, đi tiểu thường xuyên, loét miệng, viêm da dị ứng, hạch, tiểu đêm, căng tức ngực, gãy chi dưới, tăng natri máu.</p> <p>³ Phụ nữ có ý định mang thai bị loại khỏi tất cả các thử nghiệm, do đó việc tham khảo cơ sở dữ liệu thử nghiệm về tần suất của sự kiện này là không hợp lý.</p> <p>⁴ Tần suất dựa trên phân tích tổng hợp tích lũy với tổng hợp các thử nghiệm đại diện cho phối nhiễm ở 38102 bệnh nhân.</p>						

13. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Biểu hiện: Không có dữ liệu lâm sàng về quá liều. Khi sử dụng liều đơn độc 1200 mg và đa liều lên đến 1200 mg hai lần mỗi ngày đã được dùng cho các đối tượng khỏe mạnh trong chín ngày mà không có tác dụng không mong muốn đáng kể về mặt lâm sàng.

Điều trị: Trong trường hợp nghi ngờ quá liều, cần phải điều trị hỗ trợ thích hợp, ví dụ như rửa dạ dày, giám sát lâm sàng, nếu cần thiết điều trị triệu chứng. Lọc máu không phải là một phương pháp hiệu quả loại bỏ thuốc do thuốc gắn với protein cao.

3. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống viêm và điều trị thấp khớp không steroid, NSAIDS, coxib.

Mã ATC: M01AH01

Cơ chế hoạt động:

Celecoxib là một chất ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (COX-2) dùng đường uống trong phạm vi liều dùng trên lâm sàng (200-400 mg/ngày), không ức chế COX-1.

Tác dụng dược lực học:



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

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

Celecoxib là pyrazol được thay thế, tương tự về mặt hóa học với các sulfonamid không phải arylamin khác (ví dụ: thiazid, furosemid) nhưng khác với arylamin sulfonamid (ví dụ như sulfamethoxizol và các kháng sinh sulfonamid khác).

Một tác dụng phụ thuộc vào liều lượng trên sự hình thành TxB2 đã được quan sát thấy sau khi dùng liều cao celecoxib. Tuy nhiên, ở những đối tượng khỏe mạnh, trong các nghiên cứu liều lượng nhỏ với 600 mg BID (gấp ba lần liều khuyến cáo cao nhất) celecoxib không có ảnh hưởng đến kết tập tiểu cầu và thời gian chảy máu so với giả dược.

4. ĐẶC TÍNH 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 nhiều chất béo làm chậm thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương so với uống lúc đói khoảng 1 giờ, T_{max} trong khoảng 4 giờ và tăng sinh khả dụng khoảng 20%.

Phân bố:

Ở nồng độ điều trị trong huyết tương, 97% celecoxib gắn với protein huyết tương và thuốc không được ưu tiên liên kết với hồng cầu.

Chuyển hóa:

Celecoxib chuyển hóa chủ yếu qua trung gian Cytochrom 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 glucuronid của celecoxib.

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

Trong một nghiên cứu dược động học khi sử dụng celecoxib 200 mg dùng 1 lần/ngày ở người tình nguyện khỏe mạnh, kiểu gen là CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, hoặc CYP2C9*3/*3, giá trị trung bình C_{max} và AUC_{0-24} của celecoxib vào ngày 7 lần lượt là xấp xỉ gấp 4 lần và 7 lần, ở những người có kiểu gen CYP2C9*3/*3 so với các kiểu gen khác. Trong 3 nghiên cứu đơn liều riêng rẽ, có tổng cộng 5 đối tượng có kiểu gen CYP2C9*3/*3, giá trị AUC_{0-24} của liều đơn tăng khoảng 3 lần so với những 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 CYP2C9 kém dựa trên tiền sử/kinh nghiệm với các cơ chất khác của CYP2C9 nên thận trọng khi dùng celecoxib.

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

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

So với các đối tượng có chức năng gan bình thường, bệnh nhân suy gan nhẹ có C_{max} trung bình tăng 53% và AUC tăng 26%. Các giá trị đó ở bệnh nhân suy gan trung bình lần lượt là 41% và 146%. Khả năng trao đổi chất ở những bệnh nhân suy gan từ nhẹ đến trung bình tương quan với giá trị albumin trong máu. Nên bắt đầu điều trị ở liều một nửa liều khuyến cáo ở bệnh nhân suy gan trung bình (với 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 báo cáo khi sử dụng celecoxib ở bệnh nhân suy thận. Dược động học của celecoxib chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy thận nhưng không chắc chắn có sự thay đổi rõ rệt ở những bệnh nhân này. Vì vậy, cần thận trọng khi điều trị bệnh nhân suy thận. Chống chỉ định với bệnh nhân suy thận nặng.

Thải trừ:

Celecoxib chủ yếu thải trừ nhờ sự trao đổi chất. Nhỏ hơn 1% liều được bài tiết dưới dạng không biến đổi trong nước tiểu. Sự biến thiên giữa các đối tượng khi phơi nhiễm celecoxib khoảng 10 lần. Celecoxib cho dược động học độc lập theo liều và thời gian trong phạm vi liều điều trị. Thời gian bán thải là 8-12 giờ. Nồng độ trong huyết tương ổn định đạt được trong vòng 5 ngày sau khi điều trị.

14. CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC

Không có.

15. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 03 vỉ x 10 viên, vỉ nhôm – PVC, kèm theo hướng dẫn sử dụng thuốc.

16. BẢO QUẢN

Trong bao bì kín, nơi khô ráo, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 30°C.

8-C.2
Y
I
AM
M
HA

17. HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

18. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

19. TÊN, ĐỊA CHỈ, BIỂU TƯỢNG (NẾU CÓ) CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT



Công ty TNHH MTV Dược phẩm 150 Cophavina

112 Trần Hưng Đạo, Phường Phạm Ngũ Lão, Quận 1,

Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.

ĐT: (028) 38367413 – (028) 38368554

Fax: 84-28-38368437

