



Lần đầu: 27/3/2018

**KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
READ THE PACKAGE LEAFLET CAREFULLY
BEFORE USE**

SDK / Visa No. :
LSX / Batch No. :
NSX / Mfg. Date:
HSD / Exp. Date:



R

CEOZIME Capsule

Celecoxib 200 mg

Khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sỹ.

Thành phần – hàm lượng của thuốc:

Mỗi viên nang cứng có chứa:

Hoạt chất: Celecoxib.....200 mg

Tá dược: Lactose monohydrate, sodium lauryl sulfate, povidone K-30, croscarmellose sodium, magnesium stearate, capsule #2.

Dạng bào chế: Viên nang cứng

Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Dược lực học:

Nhóm tác dụng dược lý: Thuốc chống viêm không steroid

Mã ATC: M01AH01

Celecoxib là một thuốc chống viêm không steroid, ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (COX-2), có các tác dụng điều trị chống viêm, giảm đau, hạ sốt. Cơ chế tác dụng của celecoxib là do ức chế sự tổng hợp prostaglandin, chủ yếu thông qua tác dụng ức chế isoenzym cyclooxygenase-2 (COX-2), dẫn đến làm giảm sự tạo thành các tiền chất của prostaglandin. Khác với phần lớn các thuốc chống viêm không steroid có trước đây, celecoxib không ức chế isoenzym cyclooxygenase-1 (COX-1) với các nồng độ điều trị ở người. COX-1 là một enzym cấu trúc có ở hầu hết các mô, bạch cầu đơn nhân to và tiểu cầu. COX-1 tham gia vào tạo huyết khối (như thúc đẩy tiểu cầu ngưng tập) duy trì hàng rào niêm mạc bảo vệ của dạ dày và chức năng thận (như duy trì tưới máu thận). Do không ức chế COX-1 nên celecoxib ít có nguy cơ gây các tác dụng phụ (ví dụ đối với tiểu cầu niêm mạc dạ dày), nhưng có thể gây các tác dụng phụ ở thận tương tự như các thuốc chống viêm không steroid không chọn lọc.

Dược động học:

Hấp thu

Celecoxib được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Uống celecoxib với thức ăn có nhiều chất béo làm chậm thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương so với uống lúc đói khoảng 1 đến 2



giờ và làm tăng 10 - 20% diện tích dưới đường cong (AUC). Có thể dùng celecoxib đồng thời với thức ăn mà không cần chú ý đến thời gian các bữa ăn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của thuốc thường đạt ở 3 giờ sau khi uống một liều duy nhất 200 mg lúc đói, và trung bình bằng 705 ng/mL. Nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định trong huyết tương đạt được trong vòng 5 ngày; không thấy có tích lũy. Ở người cao tuổi trên 65 tuổi, nồng độ đỉnh trong huyết tương và AUC tăng 40 và 50%, tương ứng, so với người trẻ; AUC của celecoxib ở trạng thái ổn định tăng 40 hoặc 180% ở người suy gan nhẹ hoặc vừa, tương ứng, và giảm 40% ở người suy thận mạn tính (tốc độ lọc cầu thận 35 - 60 mL/phút) so với ở người bình thường.

Phân bố

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

Chuyển hóa

Celecoxib được chuyển hóa trong gan thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính bởi isoenzym CYP₄₅₀ 2C9.

Thải trừ

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

Chỉ định:

- Điều trị triệu chứng thoái hóa khớp ở người lớn.
- Điều trị triệu chứng viêm khớp dạng thấp ở người lớn.
- Điều trị triệu chứng viêm cột sống dính khớp ở người lớn.
- Điều trị đau cấp, kể cả đau sau phẫu thuật, nhổ răng.
- Điều trị thống kinh nguyên phát.

Liều lượng và cách dùng:

Để điều trị thoái hóa xương - khớp, liều phải điều chỉnh theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bệnh, tìm liều thấp nhất mà có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất.

Thoái hóa xương - khớp: Liều thông thường: 200 mg/lần/ngày. Liều cao hơn 200 mg/ngày (như 200 mg/lần x 2 lần/ngày) không có hiệu quả hơn.

Viêm khớp dạng thấp ở người lớn: Liều thông thường: 200 mg/lần x 1 hoặc 2 lần/ngày, có thể uống không cần chú ý đến bữa ăn. Liều cao hơn (400 mg x 2 lần/ngày) không có tác dụng tốt hơn liều 100 - 200 mg x 2 lần/ngày và phải uống vào bữa ăn (cùng với thức ăn) để cải thiện hấp thu.

Viêm cột sống dính khớp ở người lớn: Liều thông thường: 200 mg dùng một lần mỗi ngày hoặc chia thành hai lần. Tăng liều lên 400 mg một lần mỗi ngày hoặc chia 2 lần có thể làm giảm nhẹ triệu chứng ở một số ít bệnh nhân. Nếu không có hiệu quả sau hai tuần điều trị cần xem xét các liệu pháp điều trị khác.



Đau cấp, kể cả đau sau phẫu thuật, nhờ rằng: Liều thông thường ở người lớn: 400 mg uống 1 lần, tiếp theo 200 mg nếu cần, trong ngày đầu. Để tiếp tục giảm đau, có thể cho liều 200 mg ngày uống 2 lần, nếu cần.

Thông kinh: Liều thông thường ở người lớn: 400 mg uống 1 lần, tiếp theo 200 mg nếu cần, trong ngày đầu. Để giảm triệu chứng, có thể cho liều 200 mg ngày uống 2 lần, nếu cần.

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

Đối tượng đặc biệt:

Người cao tuổi (> 65 tuổi): Không cần điều chỉnh liều, mặc dù nồng độ thuốc tăng trong huyết tương. Tuy nhiên, đối với người cao tuổi có trọng lượng cơ thể dưới 50 kg, phải dùng liều khuyến cáo thấp nhất khi bắt đầu điều trị.

Suy thận: Chưa được nghiên cứu và không khuyến cáo dùng cho người suy thận. Nếu cần thiết phải dùng celecoxib cho người suy thận nhẹ và vừa, phải giám sát cẩn thận chức năng thận. Nhà sản xuất không có khuyến cáo đặc biệt nào về điều chỉnh liều cho người suy thận mạn.

Suy gan: Chưa được nghiên cứu. Theo nhà sản xuất, không được dùng cho người bệnh suy gan nặng. Đối với suy gan vừa, nhà sản xuất khuyến cáo giảm liều khoảng 50%.

Bệnh nhân chuyển hóa kém qua CYP2C9: Cẩn thận trọng khi dùng celecoxib cho những bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ chuyển hóa kém qua CYP2C9 dựa trên kiểu di truyền và tiền sử/kinh nghiệm sử dụng các cơ chất khác của CYP2C9. Xem xét áp dụng mức liều bằng ½ liều thấp nhất được khuyến cáo.

Trẻ em: Không dùng cho trẻ em.

Chống chỉ định:

- Mẫn cảm với celecoxib hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Tiền sử mẫn cảm với sulfonamid.
- Suy tim nặng.
- Suy thận nặng (hệ số thanh thải creatinin dưới 30 mL/phút).
- Suy gan nặng.
- Bệnh viêm ruột (bệnh Crohn, viêm loét đại tràng).
- Tiền sử bị hen, mày đay, hoặc các phản ứng kiểu dị ứng khác sau khi dùng aspirin hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác. Đã có báo cáo về các phản ứng kiểu phản vệ nặng, đôi khi gây chết, với các thuốc chống viêm không steroid ở những người bệnh này.
- Loét dạ dày hoặc chảy máu tiêu hóa tiến triển.
- Phụ nữ có thai, phụ nữ có khả năng mang thai mà không dùng biện pháp tránh thai hiệu quả.
- Phụ nữ cho con bú.
- Suy tim sung huyết (NYHA II-IV).
- Bệnh tim thiếu máu, bệnh động mạch ngoại biên, bệnh mạch máu não.
- Bệnh nhân vừa trải qua phẫu thuật bắc cầu động mạch vành.

Thận trọng:

+ Thận trọng khi dùng thuốc:



Các tác động trên tim mạch

- **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 2 thử nghiệm lâm sàng lớn, có đối chứng về một NSAID tác động chọn lọc trên COX-2 khác trong điều trị đau 10-14 ngày đầu sau khi phẫu thuật ghép mạch động mạch vành nhân tạo (CABG) cho thấy có sự tăng tỷ lệ nhồi máu cơ tim và đột quỵ (xem phần Chống chỉ định).

Celecoxib không phải là một chất thay thế cho acid acetylsalicylic trong dự phòng các bệnh tắc nghẽn huyết khối tim mạch do thiếu tác động trên chức năng tiểu cầu. Bởi vì celecoxib không ức chế sự kết tập tiểu cầu, không nên ngừng các trị liệu kháng tiểu cầu (như acid acetylsalicylic).

- **Tăng huyết áp:** Cũng như tất cả các NSAIDs, celecoxib có thể làm khởi phát cơn tăng huyết áp hoặc làm tình trạng tăng huyết áp vốn có nặng thêm, cả hai yếu tố này đều có thể làm tăng biến cố tim mạch. Nên thận trọng khi dùng NSAIDs, kể cả celecoxib trên bệnh nhân tăng huyết áp. Cần theo dõi huyết áp chặt chẽ khi bắt đầu điều trị với celecoxib cũng như trong suốt thời gian điều trị.

- **Ứ dịch và phù:** Cũng giống như các thuốc có tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin, phù và ứ dịch được ghi nhận ở một phần bệnh nhân dùng celecoxib. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân bị suy tim sung huyết hoặc tăng huyết áp từ trước. Nên dùng celecoxib thận trọng cho các bệnh nhân đã bị tổn thương chức năng tim, phù hoặc các tình trạng có khả năng trở nên trầm trọng hơn do ứ dịch và phù bao gồm những người dùng thuốc lợi tiểu, hoặc có nguy cơ giảm thể tích máu.

Các tác động trên đường tiêu hóa: Thủng đường tiêu hóa trên và dưới, loét hoặc chảy máu đã xảy ra với bệnh nhân dùng celecoxib. Những bệnh nhân có nguy cơ cao nhất bị những biến chứng đường tiêu hóa loại này khi dùng các thuốc NSAIDs bao gồm: người cao tuổi, bệnh nhân bị các bệnh tim mạch, bệnh nhân đang dùng aspirin, các glucocorticoid hoặc các NSAIDs khác, bệnh nhân dùng thức uống có cồn hoặc bệnh nhân có tiền sử hoặc đang bị các bệnh đường tiêu hóa tiến triển như loét, các tình trạng chảy máu hoặc viêm đường tiêu hóa. Hầu hết các báo cáo ngẫu nhiên về các trường hợp tử vong do biến cố trên đường tiêu hóa có liên quan đến celecoxib là trên các bệnh nhân thể chất yếu hoặc người cao tuổi.

Các tác động trên thận: Các NSAIDs bao gồm celecoxib có thể gây độc cho thận. Các thử nghiệm lâm sàng với celecoxib đã chỉ ra các tác động tương tự như với các NSAIDs khác được so sánh. Bệnh nhân có nguy cơ nhiễm độc thận cao nhất là người suy chức năng thận, suy tim, suy chức năng gan và người cao tuổi. Cần theo dõi cẩn thận những bệnh nhân này khi điều trị bằng celecoxib.



Cần thận trọng khi bắt đầu điều trị cho bệnh nhân bị mất nước. Trước tiên nên bù nước cho bệnh nhân rồi mới bắt đầu điều trị bằng celecoxib.

Bệnh thận tiến triển: Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận ở bệnh nhân bị bệnh thận tiến triển dùng celecoxib.

Phản ứng phản vệ: Cũng như các thuốc NSAIDs nói chung, các phản ứng phản vệ đã xảy ra với bệnh nhân dùng celecoxib.

Các phản ứng nghiêm trọng trên da: Các phản ứng nghiêm trọng trên da, một số dẫn đến tử vong, bao gồm viêm da tróc vảy, hội chứng Steven-Johnson, và hoại tử biểu bì nhiễm độc, đã được báo cáo nhưng rất hiếm gặp trong sử dụng celecoxib. Bệnh nhân thường có nguy cơ cao với các biến cố này trong giai đoạn sớm của quá trình điều trị, các trường hợp này xảy ra chủ yếu trong tháng đầu tiên dùng thuốc. Cần ngưng dùng celecoxib ngay khi xuất hiện mẩn đỏ da, tổn thương niêm mạc, hoặc bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào.

Các tác động trên gan: Chưa có nghiên cứu trên các bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh độ C). Không sử dụng celecoxib trên các bệnh nhân suy gan nặng. Celecoxib cần được sử dụng thận trọng trên các bệnh nhân suy gan vừa (Child-Pugh độ B), và nên bắt đầu với liều bằng một nửa liều khuyến cáo.

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng hiếm gặp trên gan, bao gồm viêm gan kịch phát (một số trường hợp gây tử vong), hoại tử gan và suy gan (một số trường hợp gây tử vong hoặc cần phải ghép gan) đã được báo cáo với celecoxib.

Bệnh nhân có các triệu chứng và/hoặc dấu hiệu của suy gan hoặc người có xét nghiệm chức năng gan bất thường cần được theo dõi chặt chẽ về các dấu hiệu phát triển phản ứng trên gan trầm trọng hơn trong quá trình điều trị với celecoxib.

Sử dụng đồng thời với thuốc chống đông máu đường uống: Việc sử dụng đồng thời các NSAIDs với thuốc chống đông máu đường uống làm tăng nguy cơ xuất huyết và cần được sử dụng thận trọng. Các thuốc chống đông máu đường uống bao gồm các thuốc dạng warfarin/coumarin và các thuốc chống đông máu đường uống thế hệ mới (như apixaban, dabigatran và rivaroxaban). Đã có báo cáo về trường hợp chảy máu nghiêm trọng trên các bệnh nhân đang dùng đồng thời với warfarin hoặc các chất tương tự, trong đó có một số trường hợp gây tử vong. Do đã có báo cáo về tăng thời gian prothrombin (INR), tác dụng chống đông/INR cần được theo dõi ở những bệnh nhân dùng thuốc chống đông dạng warfarin/coumarin hoặc chỉnh liều sau khi bắt đầu điều trị bằng celecoxib (xem phần Tương tác của thuốc).

Tổng quan: Với tác dụng giảm viêm, celecoxib có thể làm mờ các dấu hiệu chẩn đoán, như triệu chứng sốt trong chẩn đoán nhiễm trùng.

Cần tránh dùng đồng thời celecoxib với một thuốc NSAIDs không phải aspirin.

Ức chế CYP 2D6: Celecoxib cho thấy có khả năng ức chế CYP2D6 ở mức trung bình. Đối với những thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6, có thể cần phải giảm liều trong thời gian bắt đầu điều trị bằng celecoxib hoặc tăng liều khi ngưng điều trị bằng celecoxib.

Chuyển hóa kém qua CYP2C9:

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



Thuốc có chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

+ Các khuyến cáo dùng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu trên phụ nữ có thai. Một số nghiên cứu trên động vật cho thấy có độc tính trên sinh sản. Chưa có các dữ liệu tương đương trên người.

Celecoxib, cũng như các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin khác, có thể gây vô lực cơ tử cung và đóng sớm ống động mạch chủ, không nên dùng celecoxib vào 3 tháng cuối của thai kỳ.

Chỉ nên dùng celecoxib khi mang thai nếu lợi ích có thể có đối với người mẹ vượt trội nguy cơ tiềm tàng đối với thai nhi.

Ức chế tổng hợp prostaglandin có thể gây ảnh hưởng bất lợi cho phụ nữ mang thai. Dữ liệu từ các nghiên cứu dịch tễ cho thấy nguy cơ sảy thai tự phát tăng lên sau khi dùng các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin trong giai đoạn sớm của thai kỳ. Dùng các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin trên động vật cho thấy nguy cơ sảy thai tăng lên ở giai đoạn trước và sau khi phôi làm tổ.

Thời kỳ cho con bú

Nghiên cứu trên chuột cho thấy celecoxib được bài tiết qua sữa với nồng độ tương đương với nồng độ trong huyết tương. Trên phụ nữ cho con bú dùng celecoxib, rất ít celecoxib xuất hiện trong sữa. Vì có thể có tác dụng không mong muốn của celecoxib trên trẻ đang bú mẹ, tùy theo lợi ích của thuốc với người mẹ, nên cân nhắc ngừng thuốc hay ngừng cho con bú.

Ảnh hưởng trên khả năng sinh sản

Dựa trên cơ chế hoạt động, việc sử dụng các NSAID, kể cả celecoxib có thể gây trì hoãn hoặc ngăn cản sự rụng trứng, liên quan đến hiện tượng vô sinh có thể phục hồi ở một số phụ nữ. Những phụ nữ khó thụ thai hay đang chữa vô sinh, cần cân nhắc việc ngừng dùng các NSAID, bao gồm cả celecoxib.

+ Ảnh hưởng của thuốc đối với công việc (người vận hành máy móc, đang lái tàu xe và các trường hợp khác):

Thuốc có thể gây ra phản ứng bất lợi là mất ngủ, chóng mặt, nhức đầu nên cần thận trọng khi tham gia lái xe và vận hành máy móc.

Tương tác của thuốc:

▪ Sử dụng đồng thời với thuốc chống đông máu đường uống: Việc sử dụng đồng thời các NSAID với thuốc chống đông máu đường uống làm tăng nguy cơ xuất huyết và cần được sử dụng thận trọng. Các thuốc chống đông máu đường uống bao gồm các thuốc dạng warfarin/coumarin và các thuốc chống đông máu đường uống thế hệ mới (như apixaban, dabigatran và rivaroxaban). Đã có báo cáo về trường hợp chảy máu nghiêm trọng trên các bệnh nhân đang dùng đồng thời với warfarin hoặc các chất tương tự, trong đó có một số trường hợp gây tử vong. Do đã có báo cáo về tăng thời gian prothrombin (INR), tác dụng chống đông/INR cần được theo dõi ở những bệnh nhân dùng thuốc chống đông dạng warfarin/coumarin hoặc chỉnh liều sau khi bắt đầu điều trị bằng celecoxib.



- Các thuốc chống tăng huyết áp bao gồm các chất ức chế men chuyển angiotensin (ACEI), chất đối kháng thụ thể angiotensin II (ARB), các thuốc lợi tiểu và các thuốc chẹn beta: Sự ức chế prostaglandin có thể làm giảm tác dụng của các thuốc chống tăng huyết áp bao gồm ACEI và/hoặc ARB, thuốc lợi tiểu và thuốc chẹn beta. Cần lưu ý tương tác này khi dùng đồng thời celecoxib với ACEI và/hoặc ARB, thuốc lợi tiểu và thuốc chẹn beta.
- Đối với người cao tuổi, bị giảm thể tích tuần hoàn (bao gồm cả bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu) hoặc bị tổn thương chức năng thận, việc kết hợp các thuốc NSAIDs, bao gồm cả thuốc ức chế chọn lọc COX-2, với thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc thuốc lợi tiểu có thể gây tổn hại chức năng thận, bao gồm suy thận cấp tính. Tác dụng này thường có thể phục hồi. Vì vậy, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời những thuốc này. Cần cho bệnh nhân uống nước đầy đủ và, về mặt lâm sàng, cần theo dõi, đánh giá chức năng thận khi bắt đầu điều trị kết hợp và định kỳ sau đó.
- Cyclosporin và tacrolimus: Do tác dụng trên prostaglandin thận, các NSAIDs có thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc thận do cyclosporin và tacrolimus.
- Aspirin: Celecoxib không ảnh hưởng đến tác động kháng tiểu cầu của aspirin liều thấp. Vì không có tác động trên tiểu cầu, celecoxib không phải là thuốc thay thế cho aspirin trong điều trị dự phòng bệnh tim mạch.
- Ức chế CYP2C9: Celecoxib chủ yếu chuyển hóa qua cytochrom P450 (CYP) 2C9 tại gan. Cần thận trọng khi dùng celecoxib trên bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ chuyển hóa qua CYP2C9 kém dựa trên tiền sử với các cơ chất khác của CYP2C9 vì nồng độ thuốc trong huyết tương có thể cao bất thường do giảm độ thanh thải chuyển hóa. Xem xét áp dụng mức liều bằng ½ liều thấp nhất được khuyến cáo.
- Sử dụng kết hợp celecoxib với các chất ức chế CYP2C9 có thể dẫn đến hiện tượng tăng nồng độ celecoxib trong huyết tương. Vì vậy, có thể cần giảm liều celecoxib khi sử dụng celecoxib đồng thời với các chất ức chế CYP2C9.
- Cảm ứng CYP2C9: Sử dụng celecoxib kết hợp với các chất cảm ứng CYP2C9 như rifampicin, carbamazepin và barbiturat có thể dẫn đến hiện tượng giảm nồng độ celecoxib trong huyết tương. Vì vậy, có thể cần tăng liều celecoxib khi sử dụng celecoxib đồng thời với các chất cảm ứng CYP2C9.
- Ức chế CYP2D6: Nghiên cứu dược động học và nghiên cứu *in vitro* cho thấy mặc dù celecoxib không phải là cơ chất nhưng nó có tác dụng ức chế CYP2D6. Do đó có thể có tương tác *in vivo* giữa celecoxib với các thuốc chuyển hóa bởi CYP2D6.
- Methotrexat: Không quan sát thấy tương tác dược động học và lâm sàng quan trọng nào trong nghiên cứu lâm sàng giữa celecoxib và methotrexat.
- Lithium: Ở đối tượng khỏe mạnh, nồng độ lithium trong huyết tương tăng khoảng 17% khi dùng đồng thời lithium và celecoxib. Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân đang điều trị bằng lithium khi dùng celecoxib hoặc ngừng dùng celecoxib.
- Các thuốc tránh thai đường uống: Trong một nghiên cứu tương tác, celecoxib không có tác động rõ ràng trên lâm sàng với dược động học của thuốc tránh thai đường uống loại kết hợp (1 mg norethindron/0,035 mg ethinyl estradiol).



- Glibenclamid/tolbutamid: Celecoxib không ảnh hưởng đến dược động học của tolbutamid (cơ chất của CYP2C9), hoặc glibenclamid trên lâm sàng
- Fluconazol: Dùng đồng thời fluconazol liều 200 mg x 1 lần/ngày làm tăng gấp đôi nồng độ celecoxib trong huyết tương. Việc tăng lên này là do tác động ức chế sự chuyển hóa của celecoxib qua CYP P450 2C9 bởi fluconazol. Celecoxib nên được sử dụng với liều bằng một nửa liều khuyến cáo ở bệnh nhân đang dùng fluconazol, một chất ức chế CYP2C9.
- Ketoconazol và các thuốc kháng acid: Ketoconazol hoặc thuốc kháng acid không ảnh hưởng đến dược động học của celecoxib.
- Dextromethorphan và metoprolol: Sử dụng đồng thời celecoxib 200 mg hai lần mỗi ngày dẫn đến việc tăng lần lượt 2,6 lần và 1,5 lần nồng độ dextromethorphan và metoprolol trong huyết tương (cơ chất của CYP2D6). Việc tăng lên này là do sự ức chế của celecoxib lên sự chuyển hóa cơ chất của CYP2D6 qua CYP2D6. Vì vậy, có thể cần giảm liều lượng của các thuốc là cơ chất của CYP2D6 khi bắt đầu điều trị bằng celecoxib hoặc tăng liều khi ngưng điều trị bằng celecoxib.
- Thuốc lợi tiểu: Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy trên một số bệnh nhân, các NSAIDs có thể làm giảm tác dụng tăng thải natri qua nước tiểu của furosemid và thiazid bằng cách ức chế tổng hợp prostaglandin.

Tác dụng không mong muốn:

Dữ liệu trong các thử nghiệm lâm sàng: Các tác dụng không mong muốn (ADR) trong bảng dưới đây được báo cáo với tỉ lệ lớn hơn 0,01% ở nhóm dùng celecoxib và cao hơn so với báo cáo ở nhóm dùng giả dược, trong 12 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược và/hoặc với hoạt chất khác, kéo dài tới 12 tuần, dùng liều hàng ngày từ 100 mg đến 800 mg ở người lớn. Tần suất của các ADR trong bảng dưới đây được cập nhật dựa trên dữ liệu tổng hợp từ 89 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng mô tả việc sử dụng trên lâm sàng ở 38.102 bệnh nhân dùng celecoxib.

Tần suất ADR được định nghĩa như sau: Rất thường gặp ($\geq 10\%$), thường gặp ($\geq 1\%$ và $< 10\%$), ít gặp ($\geq 0,1\%$ và $< 1\%$), hiếm gặp ($\geq 0,01\%$ và $< 0,1\%$), rất hiếm gặp ($< 0,01\%$) và không xác định (không rõ tần suất):

Nguy cơ huyết khối tim mạch (xem thêm phần Thận trọng)

Hệ cơ quan	Tần suất gặp các tác dụng không mong muốn					
	Rất thường gặp ($\geq 10\%$)	Thường gặp ($\geq 1\%$ và $< 10\%$)	Ít gặp ($\geq 0,1\%$ và $< 1\%$)	Hiếm gặp ($\geq 0,01\%$ và $< 0,1\%$)	Rất hiếm gặp ($< 0,01\%$)	Không xác định
Nhiễm khuẩn		Viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm họng, nhiễm trùng đường tiểu				



Rối loạn máu và bạch huyết			Thiếu máu	Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu	Hoại tử ⁴	
Rối loạn hệ thống miễn dịch		Quá mẫn cảm			Sốc phản vệ ⁴ , phản ứng phản vệ ⁴	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng			Tăng kali huyết			
Rối loạn tâm thần		Mất ngủ	Lo lắng, trầm cảm, mệt mỏi	Trạng thái rối loạn, ảo giác ⁴		
Rối loạn hệ thần kinh		Chóng mặt, tăng trương lực, đau đầu ⁴	Nhồi máu não ¹ , mất ngủ, buồn ngủ	Mất điều hòa, rối loạn	Xuất huyết nội sọ (bao gồm cả tử vong do xuất huyết nội sọ) ⁴ , viêm màng não vô khuẩn ⁴ , động kinh (kể cả chứng động kinh gia tăng) ⁴ , mất vị giác ⁴ , chứng mất máu ⁴	
Rối loạn mắt			Tầm 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 tai trong			Ù tai, hạ huyết áp ¹			
Rối loạn nhịp tim		Nhồi máu cơ tim ¹	Suy tim, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh	Loạn nhịp tim ⁴		
Rối loạn mạch máu	Tăng huyết áp ¹ (bao gồm tăng huyết áp nghiêm trọng)			Nghẽn mạch phổi ⁴ , đỏ bầm mắt ⁴	Viêm mạch máu ⁴	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		Viêm mũi, ho, khó thở ¹	Cơ thắt phế quản ⁴	Viêm phổi ⁴		
Rối loạn tiêu hóa		Buồn nôn ⁴ , đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, đầy hơi, nôn mửa ¹ , khó nuốt ¹	Táo bón, viêm dạ dày, viêm miệng, viêm dạ dày ruột (bao gồm gây nghiêm trọng thêm chứng viêm	Xuất huyết dạ dày-ruột ⁴ , loét tá tràng, loét dạ dày, loét thực quản, loét đường ruột và		



			dạ dày ruột), ợ hơi	loét đại tràng, thủng ruột; Viêm thực quản, phân đen; viêm tụy, viêm đại tràng ⁴		
Rối loạn 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 siêu vi ⁴ (một số gây tử vong), hoại tử gan ⁴ , ứ gan ⁴ , viêm gan cholin ⁴ , vàng da ⁴	
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban, ngứa (bao gồm ngứa)	Mày đay, bثور cồ ⁴	Phù nề ⁴ , rụng tóc, tăng nhạy cảm với ánh sáng	Viêm da tróc vảy ⁴ , hồng ban ⁴ , hội chứng Stevens- Johnson ⁴ , hoại tử biểu bì ⁴ , phản ứng thuốc với bạch cầu ái toan và các triệu chứng có hệ thống (DRESS) ⁴ , chứng mụn trứng cá xuất huyết cấp tính (AGEP) ⁴ , viêm da	
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau khớp ⁴	Co thắt cơ (chuột rút chân)		Viêm cơ ⁴	
Rối loạn thận và tiết niệu			Tăng creatinin máu, tăng urê máu	Suy thận cấp tính ⁴ , hạ natri máu ⁴	Viêm thận kẽ ⁴ , hội chứng thận hư ⁴ , viêm cầu thận tổn thương tối thiểu ⁴	
Rối loạn hệ thống sinh sản và tuyến vú				Rối loạn kinh nguyệt ⁴		Vô sinh ở phụ nữ ³
Rối loạn toàn thân và tại chỗ		Bệnh giống cúm, phù ngoại vi	Phù mắt, đau ngực ⁴			
Tổn thương, nhiễm độc và tình trạng do thủ thuật		Tổn thương				

¹ Các phản ứng bất lợi xảy ra trong thử nghiệm dự phòng polyp, các đối tượng được điều trị với celecoxib 400 mg mỗi ngày trong 2 thử nghiệm lâm sàng kéo dài đến 3 năm (thử nghiệm của APC và PreSAP). Các tác dụng không mong muốn được liệt kê ở trên đối với các thử nghiệm dự phòng polyp là những nghiên



cứu trước đây đã được phát hiện trong quá trình hậu mãi, hoặc đã xảy ra thường xuyên hơn trong thử nghiệm điều trị viêm khớp.

²Hơn nữa, các tác dụng không mong muốn chưa biết trước đây xảy ra trong thử nghiệm điều trị polyp, cho những người điều trị với celecoxib 400 mg mỗi ngày trong 2 thử nghiệm lâm sàng kéo dài đến 3 năm (thử nghiệm APC và PreSAP):

Phổ biến: đau thắt ngực, hội chứng ruột kích thích, bệnh thận nang, tăng creatinin máu, tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, tăng cân. Thường gặp: Nhiễm Helicobacter, zona, chứng đan độc, viêm phế quản, viêm võng mạc, nhiễm trùng nước, lipoma, thủy tinh mạch, xuất huyết kết mạc, huyết khối tĩnh mạch sâu, khan giọng, trĩ xuất huyết, tăng nhu động ruột, loét miệng, viêm da dị ứng, hoại tử, tiểu đêm, xuất huyết âm đạo, đau ngực, gãy xương chi dưới, tăng natri máu.

³ Phụ nữ dự định mang thai không được nghiên cứu trong các thử nghiệm, do đó tham khảo dữ liệu tần suất gặp các tác dụng không mong muốn này là không chính xác.

⁴ Tần số gặp dựa trên phân tích tổng hợp tích lũy từ các thử nghiệm phơi nhiễm ở 38.102 bệnh nhân.

Quá liều và cách xử trí:

Biểu hiện: Quá liều các thuốc chống viêm không steroid có thể gây ngù lịm, ngù lơ mơ, buồn nôn, nôn, và đau vùng thượng vị; các biểu hiện này thường phục hồi với việc điều trị nâng đỡ. Cũng xảy ra chảy máu đường tiêu hóa. Các biểu hiện xảy ra hiếm hơn là tăng huyết áp, suy thận cấp, ức chế hô hấp và hôn mê. Các phản ứng kiểu phản vệ đã được thông báo với liều điều trị của thuốc chống viêm không steroid và có thể xảy ra khi quá liều.

Điều trị: Điều trị quá liều thuốc chống viêm không steroid bao gồm điều trị triệu chứng và hỗ trợ; không có thuốc giải độc đặc hiệu đối với thuốc chống viêm không steroid. Trong 4 giờ đầu sau dùng quá liều, liệu pháp gây nôn và/hoặc cho than hoạt (60-100 g cho người lớn, hoặc 1 đến 2 g/kg cho trẻ em), và/hoặc một thuốc tẩy thẩm thấu có thể có ích đối với những người bệnh đã có biểu hiện bệnh lý hoặc đã uống một lượng thuốc quá lớn. Không biết celecoxib có loại được bằng thẩm tách máu hay không, nhưng thuốc gắn vào protein với tỷ lệ cao gợi ý sử dụng các biện pháp bài niệu cưỡng bức, kiểm hóa nước tiểu, thẩm tách máu, hoặc truyền máu có thể không có hiệu quả loại bỏ lượng lớn celecoxib khỏi cơ thể.

Tích cực theo dõi để có biện pháp xử trí kịp thời.

Điều kiện bảo quản: Bảo quản trong bao bì kín, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng và ẩm.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: TCCS.

Nhà sản xuất:

THERAGEN ETEX CO., LTD.

58, Sandan-ro 68beon-gil, Danwon-gu, Ansan-si, Gyeonggi-do – Hàn Quốc.

SDK:

Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc:



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh

