

196/102.



Lần đầu: 20/03/2019

1 x 10 Capsules

Pilodon-100
Celecoxib Capsule 100mg



Stallion

Storage:
Store in a cool dry place, below 30°C.
Protect from light.
Keep medicines out of reach of children.
Read carefully the leaflet before use.

1 x 10 Capsules

Pilodon-100
Celecoxib Capsule 100mg



Stallion

Tem Phụ

C1B, 305, 2,3,4 & 5 GIDC, Kerala (Bavla), Dist.: Ahmedabad, (Gujarat), India.

Mfg. Lic. No.: G/898
Reg. No.: VN-####-##
Batch No.: #####
Mfg. Date: dd/mm/yyyy
Exp. Date: dd/mm/yyyy

R_x – thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

PILODON-100

PILODON-200

(Viên nang cứng celecoxib 100 mg/200mg)

CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC:

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Pilodon-100

Mỗi viên nang cứng có chứa:

Thành phần hoạt chất: Celecoxib 100 mg

Thành phần tá dược: lactose, croscarmellose natri, povidon (PVP K-30), magnesi stearat, talc tinh chế.

Vỏ nang: nang cứng gelatin cỡ số ‘2’, thân và nắp màu vàng ngà.

Pilodon-200

Mỗi viên nang cứng có chứa:

Thành phần hoạt chất: Celecoxib 200 mg

Thành phần tá dược: lactose, croscarmellose natri, povidon (PVP K-30), magnesi stearat, talc tinh chế.

Vỏ nang: nang cứng gelatin cỡ số ‘2’, thân màu vàng và nắp màu trắng ngà.

DẠNG BẢO CHẾ:

Pilodon-100

Viên nang cứng cỡ số “2”, thân và nắp màu vàng ngà, bên trong chứa bột thuốc màu trắng.

Pilodon-200

Viên nang cứng cỡ số “2”, thân màu vàng và nắp màu trắng ngà, bên trong chứa bột thuốc màu trắng.

CHỈ ĐỊNH:

Điều trị triệu chứng của bệnh thoái hóa khớp

Điều trị triệu chứng các bệnh viêm khớp dạng thấp thiếu niên và viêm cột sống dính khớp.

Điều trị ngắn hạn các cơn đau cấp tính từ nhẹ đến vừa.

Điều trị thống kinh nguyên phát.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

Vì các nguy cơ tim mạch của celecoxib có thể tăng theo liều và thời gian phơi nhiễm, nên sử dụng thời gian ngắn nhất và liều dùng hàng ngày thấp nhất có hiệu quả. Nhu cầu điều trị triệu chứng và đáp ứng với điều trị cần được đánh giá lại theo định kỳ, đặc biệt ở bệnh nhân viêm xương khớp

• Điều trị triệu chứng của bệnh thoái hóa khớp:

Liều hàng ngày được khuyến dùng là 200 mg uống một lần mỗi ngày hoặc chia thành hai lần. Ở một số bệnh nhân, nếu triệu chứng không được giảm nhẹ, tăng liều lên 200 mg hai lần mỗi ngày có thể làm tăng hiệu quả. Nếu không có sự gia tăng lợi ích điều trị sau hai tuần, các lựa chọn điều trị khác nên được xem xét.

• Điều trị triệu chứng các bệnh viêm khớp dạng thấp thiếu niên và viêm cột sống dính khớp.

Điều trị triệu chứng của bệnh viêm khớp dạng thấp:

Liều khởi đầu ban đầu là 200 mg uống theo hai lần chia liều. Nếu cần, có thể tăng liều lên 200

mg mỗi ngày hai lần. Nếu không có sự gia tăng lợi ích điều trị sau hai tuần, các lựa chọn điều trị khác nên được xem xét.

Điều trị triệu chứng của bệnh viêm cột sống dính khớp:

Liều hàng ngày được khuyến dùng là 200 mg uống một lần mỗi ngày hoặc chia thành hai lần. Ở một số ít bệnh nhân, nếu triệu chứng không được giảm nhẹ, tăng liều lên 400 mg một lần mỗi ngày hoặc chia thành hai lần liều có thể làm tăng hiệu quả. Nếu không có sự gia tăng lợi ích điều trị sau hai tuần, các lựa chọn điều trị khác nên được xem xét.

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

• Điều trị cơn đau cấp tính:

Liều khuyến nghị khởi đầu của celecoxib là 400 mg, dùng tiếp theo liều 200 mg nếu cần trong ngày đầu tiên. Trong các ngày tiếp theo, liều khuyến nghị là 200 mg 2 lần mỗi ngày khi cần.

• Điều trị thống kinh nguyên phát:

Liều khuyến nghị khởi đầu của celecoxib là 400 mg, tiếp theo với liều bổ sung 200 mg trong ngày đầu tiên nếu cần. Trong các ngày tiếp theo, liều khuyến nghị là 200 mg 2 lần mỗi ngày khi cần.

Các đối tượng đặc biệt:

Người cao tuổi (trên 65 tuổi): Nhìn chung không phải điều chỉnh liều. Tuy nhiên, với các bệnh nhân cao tuổi có cân nặng dưới 50kg, nên bắt đầu điều trị với liều khuyến nghị thấp nhất.

Những người 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. Bắt đầu điều trị với liều bằng ½ liều khuyến nghị thấp nhất.

Suy gan

Nên bắt đầu điều trị bằng một nửa liều khuyến cáo ở những bệnh nhân suy gan vừa đã được xác định với albumin huyết thanh 25-35 g/l. Kinh nghiệm trên những bệnh nhân này chỉ giới hạn ở bệnh nhân xơ gan. Không dùng celecoxib cho bệnh nhân suy gan nặng.

Suy thận

Kinh nghiệm điều trị bằng celecoxib ở những bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình rất hạn chế, do đó những bệnh nhân này nên được điều trị cẩn thận. Chống chỉ định dùng celecoxib cho bệnh nhân suy thận nặng.

Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống. Dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Với bệnh nhân khó nuốt viên nang, có thể cho lượng thuốc trong viên vào sinh tố táo, cháo, sữa chua hoặc chuối nghiền nát để uống cùng. Khi đó, phải cho toàn bộ lượng thuốc vào khoảng một thìa nhỏ nước sinh tố táo, cháo, sữa chua hoặc chuối nghiền nát ở nhiệt độ phòng và phải uống ngay với 240 ml nước. Lượng thuốc đã trộn với nước sinh tố táo, cháo hoặc sữa chua ổn định trong khoảng 6 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh (2°C-8°C). Không được bảo quản trong tủ lạnh lượng thuốc đã trộn với chuối nghiền nát mà phải uống ngay.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn với celecoxib hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc, aspirin hoặc bất cứ NSAID nào khác;

Quá mẫn với sulfonamid.

Viêm loét dạ dày ruột tiến triển, chảy máu dạ dày ruột.

Xuất huyết hoặc loét tiêu hóa tiến triển.

Tiền sử có các phản ứng kiểu dị ứng sau khi dùng aspirin hoặc các NSAID khác.

Phụ nữ có thai hoặc còn khả năng mang thai mà chưa sử dụng biện pháp tránh thai hữu hiệu; phụ nữ cho con bú.

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

Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30ml/min).

Các bệnh lý viêm ruột, suy tim sung huyết (NYHA II-IV), các bệnh lý nhồi máu cơ tim, bệnh lý động mạch vành ngoại vi và/hoặc mạch máu não đã biết.

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.

Tác động trên đường tiêu hóa:

Các biến chứng đường tiêu hóa trên và dưới (thủng, loét hoặc chảy máu (PUBs)), một số kết quả gây tử vong, đã xảy ra ở bệnh nhân điều trị bằng celecoxib. Cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân có nguy cơ bị biến chứng đường tiêu hóa với các NSAIDs, người cao tuổi, bệnh nhân sử dụng NSAID hoặc acid acetylsalicylic khác đồng thời, glucocorticoid, bệnh nhân sử dụng rượu hoặc bệnh nhân có tiền sử bệnh đường tiêu hóa như loét và tiêu chảy.

Rối loạn tiêu hóa cũng có thể xảy ra khi dùng celecoxib cùng với acid acetylsalicylic (ngay cả khi dùng liều thấp).

Sự khác biệt có ý nghĩa giữa sự an toàn trên đường tiêu hóa giữa thuốc ức chế chọn lọc COX2 + axit acetylsalicylic so với NSAIDs + acid acetylsalicylic đã không được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng dài hạn.

Sử dụng đồng thời với NSAID

Cần tránh sử dụng celecoxib cùng với NSAID không kể aspirin.

Tác động trên tim mạch

Sự gia tăng số lượng các biến cố tim mạch nghiêm trọng, chủ yếu là nhồi máu cơ tim, đã được tìm thấy trong một nghiên cứu dài hạn được kiểm soát ở những người có polyp tuyến lệ tử được điều trị với celecoxib với liều 200 mg 2 lần/ngày và 400 mg 2 lần/ngày so với giả dược.

Vì các nguy cơ tim mạch của celecoxib có thể tăng theo liều và thời gian tiếp xúc với thuốc, nên sử dụng thời gian ngắn nhất và liều dùng hàng ngày thấp nhất có hiệu quả. Nhu cầu điều trị triệu chứng và đáp ứng với điều trị cần được đánh giá lại theo định kỳ, đặc biệt ở bệnh nhân viêm xương khớp.

Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ đáng kể đối với các biến cố tim mạch (ví dụ như tăng huyết áp, tăng lipid máu, đái tháo đường, hút thuốc) chỉ nên được điều trị với celecoxib sau khi xem xét kỹ lưỡng.

Các chất ức chế chọn lọc COX2 không phải là chất thay thế cho acid acetylsalicylic để dự phòng các bệnh huyết khối mạch máu do thiếu hụt các thuốc chống tiểu cầu. Do đó, không nên ngưng dùng thuốc chống tiểu cầu.

Giữ nước và phù nề

Giống như các thuốc khác được biết là ức chế tổng hợp prostaglandin, giữ nước và phù nề đã được quan sát thấy ở bệnh nhân dùng celecoxib. Do đó, celecoxib nên được sử dụng cẩn thận ở những bệnh nhân có tiền sử suy tim, rối loạn chức năng tâm thất trái hoặc tăng huyết áp, và ở bệnh nhân có phù trước từ bất kỳ lý do nào khác, vì sự ức chế prostaglandin có thể làm suy giảm chức năng thận và giữ nước. Cần thận trọng ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc lợi tiểu hoặc có nguy cơ bị giảm thể tích máu.

Tăng huyết áp

Như với tất cả các NSAID khác, celecoxib có thể dẫn đến sự khởi phát của bệnh tăng huyết áp mới hoặc trầm trọng hơn bệnh tăng huyết áp có từ trước. Một trong hai yếu tố này có thể góp phần làm tăng tỷ lệ mắc các biến cố tim mạch. Do đó, huyết áp nên được theo dõi chặt chẽ trong khi bắt đầu điều trị với celecoxib và trong suốt quá trình điều trị.

Tác dụng trên gan và thận

Tổn thương chức năng thận hoặc gan, và đặc biệt là rối loạn chức năng tim thường có xu hướng ở người cao tuổi và do đó cần duy trì sự giám sát thích hợp về mặt y tế.

NSAID, bao gồm celecoxib, có thể gây độc thận. Các thử nghiệm lâm sàng với celecoxib đã cho thấy những ảnh hưởng về thận tương tự như những kết quả được so sánh với các NSAID khác. Các bệnh nhân có nguy cơ cao nhất về độc tính ở thận là những người có chức năng thận suy yếu, suy tim, rối loạn chức năng gan, những người dùng thuốc lợi tiểu, các thuốc ức chế enzym chuyển ACE, các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, và người cao tuổi. Những bệnh nhân này nên được theo dõi cẩn thận trong khi đang điều trị với celecoxib.

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

Nếu trong quá trình điều trị, bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc thận, cần phải thực hiện các biện pháp thích hợp và nên ngưng điều trị

Ức chế CYP2D6

Celecoxib ức chế CYP2D6. Mặc dù không phải là chất ức chế mạnh của enzym này, nhưng cần phải giảm liều đối với các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6.

Những người chuyển hóa kém qua CYP2C9

Bệnh nhân được biết đến là người chuyển hóa kém qua cơ chất CYP2C9 nên được điều trị cẩn thận.

Phản ứng quá mẫn và phản ứng quá mẫn với da

Phản ứng da nghiêm trọng, một số trong đó gây tử vong, bao gồm viêm da tróc da, hội chứng Stevens Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc, đã được báo cáo rất hiếm gặp khi dùng celecoxib. Bệnh nhân dường như có nguy cơ cao nhất đối với những phản ứng này trong thời gian điều trị sớm: sự khởi phát của phản ứng này phần lớn xảy ra trong tháng đầu điều trị. Đã có báo cáo các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (bao gồm chứng quá mẫn, phù mạch và nổi ban với tình trạng tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) hoặc hội chứng quá mẫn) ở bệnh nhân dùng celecoxib. Bệnh nhân có tiền sử dị ứng sulphonamid hoặc dị ứng thuốc có thể có nguy cơ phản ứng da nghiêm trọng hoặc phản ứng quá mẫn. Nên ngưng celecoxib ngay khi bắt đầu xuất hiện phát ban da, tổn thương niêm mạc, hoặc bất kỳ dấu hiệu nào khác của chứng quá mẫn.

Cảnh báo chung

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

Sử dụng với thuốc chống đông đường uống

Ở bệnh nhân điều trị đồng thời với warfarin, các biến cố xuất huyết nghiêm trọng, một số trong đó gây tử vong, đã được báo cáo.

Tăng thời gian prothrombin (INR) khi điều trị đồng thời celecoxib với các thuốc này đã được báo cáo. Vì vậy, cần theo dõi chặt chẽ ở những bệnh nhân dùng thuốc chống đông đường uống warfarin/coumarin, đặc biệt khi bắt đầu điều trị hoặc thay đổi liều celecoxib. Việc sử dụng đồng thời thuốc chống đông với các NSAID có thể làm tăng nguy cơ chảy máu. Cần thận trọng khi kết hợp celecoxib với warfarin hoặc các thuốc chống đông máu khác, bao gồm thuốc chống đông máu mới (ví dụ như apixaban, dabigatran và rivaroxaban).

Lactose

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

Các phản ứng kiểu phản vệ

Cũng như các thuốc NSAID nói chung, phản ứng phản vệ có thể xảy ra ở bệnh nhân chưa từng dùng celecoxib trước đó. Đã có báo cáo trường hợp hiếm gặp bệnh nhân sốc phản vệ và phù mạch khi dùng thuốc. Không dùng thuốc cho bệnh nhân mắc tam chứng aspirin. Hội chứng này

xảy ra điển hình ở bệnh nhân hen, có tiền sử viêm mũi, có hoặc không có polyp, hoặc bệnh nhân có thất phế quản nặng, có thể dẫn đến tử vong sau khi dùng aspirin hoặc thuốc NSAID khác.

Ảnh hưởng trên máu

Đôi khi xảy ra tình trạng thiếu máu khi dùng celecoxib. Trong những thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, thiếu máu xảy ra ở 0,6% bệnh nhân dùng celecoxib và 0,4% bệnh nhân dùng giả dược. Bệnh nhân điều trị bằng celecoxib kéo dài cần được xét nghiệm máu nếu có bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng thiếu máu nào. Thuốc không ảnh hưởng đến công thức máu, thời gian prothrombin (PT), hoặc thời gian thromboplastin từng phần (PTT), và không ức chế kết tập tiểu cầu ở liều khuyến cáo.

Hen sẵn có

Bệnh nhân hen có thể mắc chứng hen nhạy cảm với aspirin. Việc sử dụng aspirin ở đối tượng này liên quan đến co thắt phế quản nặng, có thể dẫn đến tử vong. Do có phản ứng chéo, bao gồm co thắt phế quản giữa aspirin và các thuốc chống viêm không steroid khác, không dùng celecoxib cho bệnh nhân nhạy cảm với aspirin và dùng thận trọng với bệnh nhân hen sẵn có.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ có thai:

Các nghiên cứu trên động vật (chuột và thỏ) đã cho thấy 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 vào giai đoạn đầu của thai kỳ. Tiềm năng nguy cơ trên người trong thai kỳ không được biết, nhưng không thể loại trừ được. Celecoxib, cũng giống như các thuốc khác ức chế tổng hợp prostaglandin, có thể gây tử cung không hoạt động và đóng sớm ống động mạch trong tam cá nguyệt cuối cùng. Celecoxib được chống chỉ định cho phụ nữ mang thai. Nếu một phụ nữ mang thai trong thời gian điều trị, nên ngừng dùng celecoxib. Không dùng celecoxib trong 3 tháng cuối thai kỳ do ảnh hưởng xấu đến hệ tim mạch của thai.

Phụ nữ cho con bú:

Celecoxib được bài tiết trong sữa của chuột cho con bú với nồng độ tương tự như trong huyết tương. Việc dùng celecoxib trên một số lượng có hạn phụ nữ đang cho con bú đã cho thấy celecoxib bài tiết rất ít vào sữa mẹ. Phụ nữ dùng celecoxib không nên cho con bú sữa mẹ.

Khả năng sinh sản:

Dựa trên cơ chế tác động, việc sử dụng NSAIDs, bao gồm cả celecoxib, có thể trì hoãn hoặc ngăn ngừa vỡ nang trứng, có liên quan đến khả năng vô sinh không hồi phục ở một số phụ nữ.

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

Không thấy có báo cáo. Thuốc có thể gây hoa mắt, nhức đầu vì vậy nên thận trọng nếu dùng thuốc khi đang lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

Tương tác được lực học

Thuốc chống đông máu

Tác dụng chống đông nên được theo dõi đặc biệt trong vài ngày đầu sau khi bắt đầu hoặc thay đổi liều celecoxib ở những bệnh nhân dùng warfarin hoặc thuốc chống đông khác vì các bệnh nhân này có nguy cơ bị biến chứng chảy máu cao. Do đó, bệnh nhân dùng thuốc chống đông đường uống cần được theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin INR, đặc biệt trong vài ngày đầu khi bắt đầu dùng celecoxib hoặc thay đổi liều celecoxib. Sự xuất huyết liên quan đến gia tăng thời gian prothrombin đã được báo cáo, chủ yếu ở người cao tuổi, ở bệnh nhân dùng celecoxib đồng thời với warfarin, một số trong đó gây tử vong.

Thuốc hạ huyết áp

Các NSAID có thể làm giảm tác dụng của các thuốc chống tăng huyết áp bao gồm các thuốc ức chế enzym chuyển ACE, các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, thuốc lợi tiểu và chẹn beta. Đối với các NSAID, nguy cơ suy thận cấp tính, thường có thể đảo ngược, có thể tăng ở một số

bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận (ví dụ: bệnh nhân mất nước, bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu, hoặc bệnh nhân cao tuổi) khi dùng các thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, và / hoặc thuốc lợi niệu đồng thời với NSAIDs, bao gồm celecoxib. Vì vậy, nên phối hợp một cách thận trọng, đặc biệt ở người cao tuổi. Bệnh nhân phải được bổ sung nước đầy đủ và cần phải xem xét đến việc theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị, và định kỳ sau đó.

Trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 28 ngày ở những bệnh nhân có tăng huyết áp giai đoạn I và II đã kiểm soát bởi lisinopril, việc dùng celecoxib 200 mg hai lần/ngày không làm tăng đáng kể hiệu quả trên lâm sàng khi so sánh với điều trị bằng giả dược, trong đó huyết áp tâm thu hay huyết áp tâm trương mỗi ngày được xác định bằng cách sử dụng thiết bị giám sát huyết áp 24 giờ. Trong số những bệnh nhân được điều trị bằng celecoxib 200 mg hai lần/ngày, 48% được coi là không đáp ứng với lisinopril khi khám bệnh cuối cùng (được định nghĩa là huyết áp tâm trương > 90mmHg hoặc huyết áp tâm trương tăng > 10% so với đường cơ sở), so với 27% bệnh nhân điều trị bằng giả dược, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

Ciclosporin và tacrolimus

Việc dùng NSAID và ciclosporin hoặc tacrolimus đồng thời có thể làm tăng tác dụng độc trên thận của ciclosporin hoặc tacrolimus. Nên theo dõi chức năng thận khi dùng celecoxib và bất kỳ thuốc nào trong số những thuốc này.

Axit acetylsalicylic

Celecoxib có thể được sử dụng với axit acetylsalicylic liều thấp nhưng không phải là chất thay thế cho axit acetylsalicylic để dự phòng tim mạch. Trong các nghiên cứu được trình bày, như với các NSAID khác, nguy cơ bị loét dạ dày ruột hoặc các biến chứng dạ dày ruột khác so với việc sử dụng celecoxib đơn thuần đã được chỉ ra cho việc dùng đồng thời acid acetylsalicylic liều thấp.

Tương tác dược động học

Tác dụng của celecoxib đối với các thuốc khác

Ức chế CYP2D6

Celecoxib là chất ức chế CYP2D6. Nồng độ thuốc trong huyết tương của các thuốc là chất nền của enzym này có thể tăng lên khi dùng đồng thời với celecoxib. Ví dụ các thuốc chuyển hóa bởi CYP2D6 là thuốc chống trầm cảm (ba vòng và các thuốc ức chế chọn lọc serotonin-SSRI), thuốc giảm đau, thuốc chống loạn nhịp, cần phải giảm liều các thuốc này khi bắt đầu điều trị bằng celecoxib hoặc tăng liều các thuốc này khi kết thúc điều trị bằng celecoxib.

Sử dụng đồng thời với celecoxib 200 mg hai lần mỗi ngày làm tăng gấp 2,6 lần và tăng gấp 1,5 lần nồng độ dextromethorphan và metoprolol trong cơ thể (2 thuốc này là chất nền của CYP2D6). Những sự gia tăng này là do celecoxib ức chế sự trao đổi chất của các thuốc chuyển hóa qua enzym CYP2D6.

Ức chế CYP2C19

Các nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy celecoxib có khả năng ức chế xúc tác chuyển hóa qua CYP2C19. Ý nghĩa lâm sàng của nghiên cứu này là không rõ. Ví dụ về các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C19 là diazepam, citalopram và imipramin.

Methotrexat

Ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp celecoxib không có ý nghĩa thống kê về tác động trên dược động học của thuốc methotrexat (độ thanh thải huyết tương hoặc thận). Tuy nhiên, cần phải xem xét đầy đủ về độc tính liên quan đến methotrexat khi kết hợp hai loại thuốc này với nhau.

Lithi

Ở những người khỏe mạnh, dùng celecoxib 200 mg hai lần một lần mỗi ngày với lithi 450 mg x 2 lần mỗi ngày làm tăng 16% C_{max} trung bình và 18% AUC của lithi. Nên giám sát chặt chẽ những bệnh nhân đang điều trị lithi khi cho dùng hoặc ngừng dùng celecoxib.

Thuốc tránh thai đường uống

Trong một nghiên cứu tương tác, celecoxib không có ảnh hưởng lâm sàng liên quan đến dược động học của thuốc ngừa thai đường uống (1 mg norethisteron / 35 microgram ethinylestradiol).

Glibenclamid / tolbutamid

Celecoxib không ảnh hưởng đến dược động học của tolbutamid (chất nền của CYP2C9), hoặc

glibenclamid tới mức liên quan đến lâm sàng

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên celecoxib

Các chất chuyển hóa kém qua CYP2C9

Ở những người chuyển hóa CYP2C9 kém và đã được biết tăng phơi nhiễm với celecoxib, điều trị đồng thời với các chất ức chế CYP2C9 như fluconazol có thể làm tăng tiếp xúc với celecoxib. Cần tránh những phối hợp như vậy trong những người chuyển hóa kém CYP2C9.

Các chất ức chế và cảm ứng CYP2C9

Vì celecoxib được chuyển hóa chủ yếu bằng CYP2C9, nên dùng một nửa liều khuyến cáo ở bệnh nhân dùng fluconazol. Sử dụng đồng thời cả hai liều celecoxib 200 mg/1 lần và 200 mg fluconazol 1 lần / ngày - một chất ức chế CYP2C9 tiềm năng, làm tăng trung bình 60% Cmax và 130% AUC của celecoxib. Sử dụng đồng thời các thuốc 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 được quan sát thấy có ảnh hưởng đến dược động học của celecoxib.

Đối tượng trẻ em

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

Tương tác với NSAID khác

Aspirin: Celecoxib có thể được dùng với liều thấp aspirin. Tuy nhiên, việc dùng đồng thời aspirin với celecoxib làm tăng tỷ lệ viêm loét tá tràng hoặc biến chứng khác, so với khi dùng celecoxib đơn độc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Các tác dụng không mong muốn trong bảng 1 được sắp xếp theo hệ thống cơ quan và tần suất, các dữ liệu được cung cấp như bên dưới:

- Các tác dụng không mong muốn được báo cáo trên bệnh nhân thoái hoá khớp và bệnh viêm khớp dạng thấp với tỷ lệ cao hơn 0,01% và lớn hơn so với nhóm dùng giả dược trong suốt 12 thử nghiệm và/ hoặc thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát trong 12 tuần dùng celecoxib hàng ngày với liều 100 mg đến 800 mg. Trong các nghiên cứu bổ sung, so sánh với nhóm sử dụng NSAID không chọn lọc, khoảng 7400 bệnh nhân viêm khớp đã được điều trị với celecoxib ở liều hàng ngày lên đến 800 mg, gồm khoảng 2300 bệnh nhân được điều trị trong 1 năm hoặc lâu hơn. Các tác dụng phụ của celecoxib trong những nghiên cứu bổ sung này phù hợp với những nghiên cứu về thoái hóa khớp và viêm khớp dạng thấp được liệt kê trong bảng 1.

- Các phản ứng phụ được báo cáo với tỷ lệ cao hơn giả dược cho các đối tượng điều trị bằng celecoxib 400 mg mỗi ngày trong thử nghiệm dài hạn để dự phòng polyp trong khoảng 3 năm (trong các thử nghiệm: the Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) and Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PreSAP))

- Các tác dụng phụ của thuốc sau khi lưu hành được báo cáo một cách tự phát trong một khoảng thời gian ước tính > 70 triệu bệnh nhân được điều trị bằng celecoxib (liều, thời gian điều trị và chỉ định khác nhau). Mặc dù chúng được xác định là các tác dụng phụ sau khi lưu hành thuốc, nhưng các dữ liệu thử nghiệm được trao đổi để ước lượng tần suất. Các tần số dựa trên một phân tích meta từ tổng hợp các thử nghiệm đại diện cho mức độ phơi nhiễm ở 38102 bệnh nhân.

Bảng 1: Các tác dụng phụ trong nghiên cứu lâm sàng dùng celecoxib và kinh nghiệm lưu hành

Phân loại theo hệ thống cơ quan	Tần suất của các tác dụng phụ					
	Rất phổ biến (≥1/10)	Phổ biến (≥1/100 to <1/10)	Không phổ biến (≥1/1,000 to <1/100)	Hiếm gặp (≥1/10,000 to <1/1,000)	Rất hiếm (<1/10,000)	Không biết
Nhiễm trùng và kí sinh trùng		Viêm xoang,viêm đường hô hấp trên, Viêm họng,				

		viêm đường tiết niệu				
Rối loạn máu và hệ bạch huyết			Thiếu máu	Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu	Giảm toàn bộ huyết cầu	
Rối loạn hệ miễn dịch		Dị ứng			Sốc phản vệ, phản ứng phản vệ	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng			Tăng kali máu			
Rối loạn tâm thần		Mất ngủ	Lo lắng, căng thẳng, mệt mỏi	Tình trạng lẫn lộn, ảo giác		
Rối loạn hệ thần kinh		Chóng mặt, tăng trương lực cơ, đau đầu ⁴	Nhồi máu não ¹ , dị cảm, buồn ngủ	Rối loạn tiền đình, vị giác	Xuất huyết nội sọ (bao gồm cả xuất huyết nội sọ gây tử vong), viêm màng não vô trùng, động kinh (nặng hơn là động kinh), mất vị giác, khứu giác.	
Rối loạn thị giác			Hạn chế tầm nhìn, Viêm kết mạc	Chảy máu mắt	Tắc động mạch, tĩnh mạch mắt.	
Rối loạn tai và tiền đình			Ù tai, giảm thính lực			
Rối loạn tim mạch		Suy tim trái,	Suy tim sung huyết, đánh trống ngực	Loạn nhịp tim		
Rối loạn mạch máu	Tăng huyết áp (kể cả tăng huyết áp trầm trọng hơn)			Viêm phổi tắc nghẽn, đờ bụng mặt	Viêm mạch	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		Viêm mũi, ho, khó thở	Hen phế quản	Viêm phổi		
Rối loạn tiêu hóa		Buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, đầy hơi, nôn mửa, khó nuốt	Táo bón, viêm dạ dày, viêm miệng, viêm dạ dày-ruột Viêm, nặng thêm triệu chứng viêm dạ dày – ruột, ợ hơi	Xuất huyết tiêu hóa, loét tá tràng, loét dạ dày, loét thực quản, ruột, loét lớn đường ruột; thủng ruột; Viêm thực quản, đại tiện phân đen; viêm tụy, viêm đại tràng		
Rối loạn gan-mật			Chức năng gan bất thường,	Viêm gan	Suy gan (đôi khi gây tử vong hoặc cần ghép gan),	

			tăng enzym gan (bao gồm tăng SGOT và SGPT)		viêm gan virus ác tính (có thể tử vong), hoại tử gan, ứ mật, viêm gan ứ mật, vàng da	
Rối loạn da và các mô dưới da		Phát ban, ngứa (bao gồm ngứa toàn thân)	Mề đay, hoại tử da	Phù nề, rụng tóc, nhạy cảm với ánh sáng	Viêm da, bong da, ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, Hội chứng TEN, DRESS, AGEP dị ứng thuốc, tăng bạch cầu ái toan, viêm da bội nước.	
Rối loạn cơ và mô liên kết		Đau khớp	Cơ cơ (chuột rút chân)		Viêm cơ	
Rối loạn thận và tiết niệu			Tăng creatinin, urê huyết	Suy thận cấp, giảm natri huyết	Viêm thận mạn tính, hội chứng thận hư, viêm tiểu cầu thận, viêm mao mạch thận	
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú				Rối loạn kinh nguyệt		Giảm khả năng sinh sản ở nữ giới.
Rối loạn toàn thân		Mệt mỏi giống cúm, phù nề / giữ nước	Nặng mặt, đau ngực			
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng		Chấn thương				

Trong dữ liệu cuối cùng (đã được đánh giá) từ các thử nghiệm của APC và PreSAP trên những bệnh nhân điều trị bằng celecoxib 400 mg mỗi ngày với tối đa 3 năm (tổng hợp dữ liệu từ cả hai thử nghiệm), tỷ lệ vượt quá so với giả dược cho nhồi máu cơ tim là 7,6 cho 1000 bệnh nhân (không phổ biến) và không có tỷ lệ vượt quá đối với đột quỵ (các loại không phân biệt) so với giả dược.

Nguy cơ huyết khối tim mạch (xem thêm phần Cảnh báo và thận trọng)

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Những triệu chứng sau quá liều cấp của các thuốc NSAID thường giới hạn ở thần thờ, ngủ gà, buồn nôn, nôn, và đau thượng vị, những triệu chứng này thường phục hồi khi có chăm sóc hỗ trợ. Có thể xảy ra chảy máu dạ dày ruột. Tăng huyết áp, suy thận cấp, suy hô hấp và hôn mê có thể xảy ra nhưng hiếm. Các phản ứng phản vệ đã được báo cáo với uống các thuốc NSAID, và có thể xảy ra sau quá liều. Nên chăm sóc các bệnh nhân bằng điều trị triệu chứng và các biện pháp hỗ trợ sau quá liều thuốc NSAID. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Không có sẵn thông tin liên quan tới việc loại bỏ celecoxib bằng cách thẩm tách máu, nhưng dựa trên mức độ liên kết protein huyết tương cao (>97%) thì việc thẩm tách chắc chắn không có ích khi quá liều. Gây nôn và/hoặc dùng than hoạt (60 đến 100 g ở người lớn, 1 đến 2 g/kg ở trẻ em) và/hoặc có thể chỉ định thuốc nhuận tràng thẩm thấu trong những bệnh nhân uống thuốc trong vòng 4 giờ có các triệu chứng

quá liều hoặc sau uống một liều quá lớn. Dùng thuốc lợi tiểu, kiểm hoá nước tiểu, thăm phân máu hoặc truyền dịch thăm phân có thể không hữu ích do thuốc liên kết protein cao.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

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

Mã ATC: M01AH01.

Celecoxib một chất ức chế chọn lọc với men cyclooxygenase-2 (COX-2 isoform) và có tác dụng chống viêm.

Cyclooxygenase-2 xúc tác phản ứng tổng hợp prostaglandin. Có hai dạng đồng dạng là COX-1 và COX-2, trong đó COX-2 là isoenzym xúc tác tổng hợp prostaglandin gây viêm, đau và sốt. Các chất ức chế chọn lọc COX-2 làm giảm hình thành prostacyclin toàn thân mà không ảnh hưởng tới thromboxan tiểu cầu.

Celecoxib ức chế COX-2 mạnh hơn COX-1 375 lần.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu:

Celecoxib được hấp thu tốt và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khoảng 2-3 giờ.

Dùng thuốc cùng thức ăn (giàu chất béo) làm chậm sự hấp thu của celecoxib thể hiện qua Tmax đạt được sau khoảng 4 giờ và làm sinh khả dụng tăng khoảng 20%.

Ở người tình nguyện khỏe mạnh, lượng hấp thu toàn thân (AUC) của celecoxib tương đương giữa dạng uống nguyên viên nang hoặc dạng hòa tan trong nước sốt táo. Không có sự thay đổi có ý nghĩa về Cmax, Tmax hoặc $T_{1/2}$ sau khi uống thuốc nguyên viên hoặc hòa tan vào nước sốt táo.

Phân bố:

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

Chuyển hóa:

Celecoxib được chuyển hóa chủ yếu qua cytochrom P450 2C9. Ba sản phẩm chuyển hóa không có tác dụng ức chế COX-1 hoặc COX-2 được nhận diện trong huyết thanh người là alcol bậc nhất, acid carboxylic tương ứng và liên hợp glucuronid của nó.

Hoạt tính của cytochrom P450 2C9 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 nghiên cứu dược động học với 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 Cmax và AUC0-24 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 AUC0-24 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. Nên xem xét việc bắt đầu điều trị với một nửa liều đề nghị thấp nhất.

Thải trừ:

Celecoxib thải trừ chủ yếu do chuyển hóa qua gan. Dưới 1% liều dùng được bài tiết nguyên dạng qua nước tiểu. Sự thay đổi trong phơi nhiễm với celecoxib giữa các đối tượng là khoảng 10 lần.

Celecoxib thể hiện dược động học độc lập với liều lượng và thời gian trong phạm vi liều điều trị. Thời gian thải là 8-12 giờ. Nồng độ trong huyết tương đạt trạng thái ổn định trong vòng 5 ngày sau khi điều trị.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi:

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

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

Bệnh nhân suy gan:

So với những người có chức năng gan bình thường, bệnh nhân suy gan nhẹ có sự tăng trung bình 53% C_{max} và 26% AUC của celecoxib. Các giá trị tương ứng ở bệnh nhân suy gan trung bình lần lượt là 41% và 146%. Khả năng trao đổi chất ở bệnh nhân suy giảm nhẹ đến trung bình có mối tương quan chặt chẽ với giá trị albumin của họ. Nên bắt đầu điều trị bằng một nửa liều khuyến cáo ở những 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 không dùng celecoxib cho nhóm bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy thận:

Có ít kinh nghiệm về sử dụng celecoxib cho bệnh nhân suy thận. Dược động học của celecoxib chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy thận nhưng dường như không có sự thay đổi rõ rệt ở những bệnh nhân này. Do đó cần thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân suy thận. Chống chỉ định dùng cho bệnh nhân suy thận nặng.

Những người chuyển hóa kém cơ chất của 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. Bắt đầu điều trị với liều bằng ½ liều khuyến nghị thấp nhất.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Pilodon-100

Hộp 01 vỉ x 10 viên.

Pilodon-200

Hộp 01 vỉ x 10 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:

Giữ thuốc nơi khô mát, dưới 30°C, tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:

Nhà sản xuất

HẠN DÙNG:

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT:

Sản xuất tại Ấn Độ bởi:

M/s STALLION LABORATORIES PVT. LTD.

C1B, 305, 2,3,4 & 5 GIDC, Kerala (Bavla), Dist.: Ahmedabad (Gujarat), India.



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh