

MẪU HỘP 3 VỈ x 10 VIÊN NANG CỨNG
USARCOXIB

TN29281(2) #
06/159

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 19/09/2017



CÔNG THỨC: Mỗi viên nang cứng chứa:
Celecoxib 200 mg
Tá dược vđ 1 viên

SĐK:

CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG,
CHỐNG CHỈ ĐỊNH, TÁC DỤNG PHỤ
VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:
ĐỌC TỪ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC.

Sản xuất theo: TCCS



Bảo quản nơi khô thoáng, tránh ánh sáng,
nhiệt độ dưới 30°C.
Đeo xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ tờ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Dùng đường uống.

Số lô SX :
Ngày SX :
HD :



Sản xuất tại:
CHI NHÁNH CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM PHONG PHÚ
NHÀ MÁY SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM USARICHPHARM
Lô 12, đường số 8, KCN Tân Tạo, TP.HCM

Ngày 15 tháng 07 năm 2017

DUYỆT



Đs. Hồ Vinh Hiển

MẪU VỈ x 10 VIÊN NANG CỨNG
USARCOXIB



Ngày15..... tháng07..... năm2017.....

DUYỆT



Đs. Hồ Vinh Hiển

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

Viên nang cứng USARCOXIB

THUỐC BÁN THEO ĐƠN

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SỸ HOẶC DƯỢC SỸ

NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC

1. Công thức: Mỗi viên nang cứng chứa:

Celecoxib200 mg

Tá dược: Lactose monohydrate, Tinh bột sắn, Natri croscarmellose, Povidon K30, Magnesi stearat, Colloidal silicon dioxid, Nang rỗng số 1 (Trắng – trắng).

2. Mô tả sản phẩm:

Viên nang cứng số 1, thân màu trắng, nắp màu trắng, bên trong chứa bột thuốc màu trắng, không mùi.

3. Quy cách đóng gói:

Hộp 03 vỉ x 10 viên nang cứng kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

4. Thuốc dùng cho bệnh gì?

Điều trị triệu chứng thoái hoá khớp, viêm khớp dạng thấp và viêm cột sống dính khớp ở người lớn.

5. Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng?

Liều dùng

Các nguy cơ với tim mạch của celecoxib có thể tăng theo liều và thời gian dùng thuốc, nên dùng liều thấp nhất trong thời gian ngắn nhất có hiệu quả. Tùy theo nhu cầu và đáp ứng điều trị của bệnh nhân, cần được đánh giá lại theo định kỳ, đặc biệt là ở những bệnh nhân bị viêm xương khớp.

Thoái hóa khớp: Liều khuyến cáo hàng ngày thông thường là 200 mg/ lần/ ngày hoặc 100 mg x 2 lần/ ngày. Ở một số bệnh nhân không thuyên giảm triệu chứng, có thể tăng liều 200 mg x 2 lần/ ngày để tăng hiệu quả điều trị. Trong trường hợp tình trạng bệnh không được cải thiện sau khi trị liệu trong 2 tuần, cần xem xét lựa chọn liệu pháp điều trị khác.

Viêm khớp dạng thấp ở người lớn: Liều khuyến cáo thông thường là 100 – 200 mg x 2 lần/ ngày, liều dùng cao hơn 400 mg x 2 lần/ ngày không có tác dụng tốt hơn liều 100 – 200 mg x 2 lần/ ngày.

Viêm cột sống dính khớp: Liều khuyến cáo hàng ngày thông thường là 200 mg/ lần/ ngày hoặc 100 mg x 2 lần/ ngày. Ở một số bệnh nhân không thuyên giảm triệu chứng, có thể tăng liều 400 mg/ lần/ ngày hoặc 200 mg x 2 lần/ ngày để tăng hiệu quả điều trị. Trong trường hợp tình trạng

bệnh không được cải thiện sau khi trị liệu trong 2 tuần, cần xem xét lựa chọn liệu pháp điều trị khác.

Liều điều trị tối đa hàng ngày là 400 mg cho tất cả các chỉ định trên.



Nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Bệnh nhân cao tuổi (> 65 tuổi): Liều khuyến cáo ban đầu là 200 mg/ lần/ ngày. Nếu cần thiết, có thể tăng lên đến 200 mg x 2 lần/ ngày. Cần đặc biệt thận trọng ở bệnh nhân cao tuổi có trọng lượng cơ thể dưới 50 kg.

Trẻ em: Celecoxib không được chỉ định đối với trẻ em.

Bệnh nhân chuyển hóa CYP2C9 kém: 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 vì nguy cơ tác dụng phụ phụ thuộc vào liều tăng lên. Nên xem xét việc bắt đầu với một nửa liều khuyến cáo.

Bệnh nhân suy gan: Dùng celecoxib theo liều bằng một nửa liều khuyến cáo cho các bệnh nhân suy gan vừa có nồng độ albumin trong huyết tương từ 25 – 35 g/l. Chưa có các nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng.

Bệnh nhân suy thận: Cần thận trọng khi điều trị celecoxib đối với các bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc vừa.

Cách dùng:

Celecoxib có thể được dùng cùng với thức ăn hoặc là không. 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 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 và phải uống ngay.

6. Khi nào không nên dùng thuốc này?

Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với celecoxib hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với sulfonamid.

Bệnh nhân loét dạ dày – tá tràng, xuất huyết tiêu hóa.

Các bệnh nhân có tiền sử hen, mề đay hoặc có các phản ứng kiểu dị ứng sau khi dùng acetylsalicylic acid (ASA [aspirin]) hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác (các NSAID), bao gồm các thuốc ức chế đặc hiệu cyclooxygenase-2 (COX-2) khác.

Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.

Bệnh nhân rối loạn chức năng gan (nồng độ albumin huyết thanh <25 g/l hoặc chỉ số Child-Pugh ≥10)

Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 30 ml / phút

Bệnh nhân viêm đường ruột.

Bệnh nhân suy tim sung huyết

Bệnh nhân đang mắc bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh động mạch ngoại biên.

7. Tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc?

Nguy cơ huyết khối tim mạch (xem thêm mục 13. Những điều thận trọng khi sử dụng thuốc này)

Rất thường gặp, $ADR \geq 1/10$

Rối loạn mạch máu: Tăng huyết áp (bao gồm cao huyết áp nặng hơn).

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$,

Nhiễm trùng: Viêm xoang, nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm họng, nhiễm trùng đường tiết niệu.

Rối loạn hệ thống miễn dịch: Quá mẫn.

Rối loạn tâm thần: Mất ngủ.

Rối loạn hệ thần kinh: Chóng mặt, tăng trương lực, nhức đầu.

Rối loạn tim: Nhồi máu cơ tim

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Viêm mũi, ho, khó thở

Rối loạn tiêu hóa: Buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, đầy hơi, nôn, khó nuốt

Da và các rối loạn mô dưới da: Phát ban, ngứa

Cơ xương khớp và rối loạn mô liên kết: Đau khớp

Rối loạn toàn thân và tại chỗ: Phù ngoại biên, phù mắt, bệnh giống cúm.

Không thường gặp, $1/1000 \leq ADR < 1/100$,

Máu và rối loạn hệ bạch huyết: Bệnh thiếu máu

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng kali máu.

Rối loạn tâm thần: Lo âu, trầm cảm, mệt mỏi

Rối loạn hệ thần kinh: Nhồi máu não, dị cảm, buồn ngủ

Rối loạn mắt: Tầm nhìn mờ, viêm kết mạc

Rối loạn tai và tai trong: ù tai, tăng thính lực.

Rối loạn tim: Suy tim, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Co thắt phế quản

Rối loạn tiêu hóa: Táo bón, viêm dạ dày, viêm miệng, xuất huyết tiêu hóa, ợ hơi

Rối loạn gan – mật: Chức năng gan bất thường, tăng men gan (kể cả tăng SGOT và SGPT)

Da và các rối loạn mô dưới da: Mề đay, bầm máu

Cơ xương khớp và rối loạn mô liên kết: Co thắt cơ (chuột rút ở chân)

Rối loạn thận và hệ tiết niệu: Tăng creatinin huyết, tăng urê huyết.

Rối loạn toàn thân: Phù mắt, đau ngực

Hiếm, $10000 \leq ADR < 1/1000$,

Máu và rối loạn hệ bạch huyết: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu

Rối loạn tâm thần: Trạng thái lú lẫn, ảo giác

Rối loạn hệ thần kinh: Mất điều hòa vận động, loạn vị giác

Rối loạn mắt: Xuất huyết mắt

Rối loạn tim: Chứng loạn nhịp tim

Rối loạn mạch máu: Tắc phổi, đỏ bừng mặt

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Viêm phổi

Rối loạn tiêu hóa: Xuất huyết dạ dày - ruột, loét tá tràng, loét dạ dày, loét thực quản, loét ruột, thủng ruột; viêm thực quản, phân đen, viêm tụy, viêm đại tràng.

Rối loạn gan - mật: Viêm gan siêu vi

Da và các rối loạn mô dưới da: Phù mạch, rụng tóc

Rối loạn thận và hệ tiết niệu: Suy thận cấp tính, giảm natri huyết.

Rối loạn sinh sản và tuyến vú: Rối loạn kinh nguyệt

Rất hiếm gặp, ADR < 1/10,000

Máu và rối loạn hệ bạch huyết: Giảm toàn thể huyết cầu

Rối loạn hệ thống miễn dịch: Sốc phản vệ

Rối loạn hệ thần kinh: Xuất huyết nội sọ (bao gồm xuất huyết nội sọ gây tử vong), viêm màng não vô trùng, động kinh (bao gồm cả động kinh nặng), mất vị giác, giảm khứu giác.

Rối loạn mắt: Tắc động mạch võng mạc, tĩnh mạch tắc võng mạc

Rối loạn mạch máu: Viêm mạch

Rối loạn gan - mật: suy gan (đôi khi gây tử vong hoặc yêu cầu ghép gan), viêm gan kịch phát (một số có tử vong), hoại tử gan, ứ mật, viêm gan ứ mật, vàng da

Da và các rối loạn mô dưới da: Hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, hoại tử biểu bì nhiễm độc, phản ứng do thuốc kèm theo tăng bạch cầu ưa eosin và các triệu chứng toàn thân (DRESS hoặc hội chứng quá mẫn), ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP), viêm da tróc vảy.

Cơ xương khớp và rối loạn mô liên kết: Viêm cơ

Rối loạn thận và hệ tiết niệu: Viêm thận kẽ, hội chứng thận hư, viêm cầu thận tổn thương

Chưa rõ tần suất xuất hiện.

Rối loạn sinh sản và tuyến vú: Vô sinh ở nữ.

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

8. Nên tránh dùng chung với những thuốc hoặc thực phẩm gì?

Thuốc chống đông máu: 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 (ví dụ: 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.

Thuốc chống tăng huyết áp: NSAIDs có thể làm giảm hiệu quả của các thuốc chống tăng huyết áp bao gồm các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACEI), thuốc đối kháng angiotensin II (còn được gọi là thuốc chặn thụ thể angiotensin, ARB), các thuốc lợi tiểu và các thuốc chặn beta. Đối với NSAIDs, nguy cơ suy thận cấp tính (mà thường là hồi phục), có thể tăng lên ở một số bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương (như bệnh nhân bị mất nước, bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu, hoặc bệnh nhân cao tuổi), khi dùng đồng thời với thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, thuốc lợi tiểu được kết hợp với NSAIDs, bao gồm celecoxib. Do đó, khi sử dụng kết hợp này cần thận trọng, đặc biệt là ở bệnh nhân cao tuổi. Bệnh nhân cần được uống nước đầy đủ và nên cân nhắc theo dõi chức năng thận sau khi sử dụng đồng thời 2 thuốc và tiến hành kiểm tra định kỳ.

Ciclosporin và tacrolimus: Dùng đồng thời các thuốc NSAIDs và ciclosporin hoặc tacrolimus có thể làm tăng tác dụng gây độc trên thận của ciclosporin hoặc tacrolimus. Chức năng thận nên được theo dõi khi sử dụng kết hợp celecoxib với các loại thuốc này.

Acid acetylsalicylic: Celecoxib có thể được sử dụng với acid acetylsalicylic ở liều thấp nhưng không phải là một thay thế cho acid acetylsalicylic để dự phòng bệnh lý tim mạch. Trong các nghiên cứu, như với các NSAIDs khác, sử dụng kết hợp celecoxib với acid acetylsalicylic ở liều thấp có thể làm tăng nguy cơ viêm loét đường tiêu hóa hoặc các biến chứng tiêu hóa khác so với sử dụng đơn trị liệu celecoxib.

Tương tác về dược động học:

Ảnh hưởng của celecoxib đến các thuốc khác:

Thuốc ức chế CYP2D6: Celecoxib là một thuốc ức chế CYP2D6. Nồng độ trong huyết tương của các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6 có thể được tăng lên khi sử dụng đồng thời với celecoxib. Các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6 là thuốc chống trầm cảm (tricyclics và SSRIs), thuốc an thần, thuốc chống loạn nhịp tim... 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.

Sử dụng đồng thời celecoxib 200 mg x 2 lần/ 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.

Thuốc ức chế CYP2C19: Nghiên cứu *invitro* đã cho thấy một số khả năng celecoxib ức chế CYP2C19. Ý nghĩa lâm sàng trong ống nghiệm *invitro* không rõ. Các thuốc chuyển hóa CYP2C19 là diazepam, citalopram và imipramine.

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. Tuy nhiên, cần theo dõi đầy đủ độc tính methotrexat khi kết hợp celecoxib và methotrexat.

Lithium: Ở người khỏe mạnh, khi sử dụng đồng thời liều celecoxib 200 mg x 2 lần/ ngày với liều lithium 450 mg x 2 lần/ ngày dẫn đến tăng trung bình 16% C_{max} và 18% AUC của lithium. Do đó, các bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ khi sử dụng đồng thời celecoxib và lithium.

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 (1mg norethindron/0,035mg ethinyl estradiol)

Glibenclamide/ tolbutamide: Celecoxib không ảnh hưởng đến dược động học của tolbutamide (chất nền CYP2C9), hoặc glibenclamide.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến dược động học của celecoxib:

Bệnh nhân chuyển hóa CYP2C9 kém: Ở các cá nhân có chuyển hóa CYP2C9 kém và đã được chứng minh tăng nguy cơ tác dụng phụ với celecoxib. Khi điều trị đồng thời với các thuốc ức chế CYP2C9 như fluconazol có thể gia tăng hơn nữa nguy cơ này. Vì vậy những phối hợp này nên tránh ở những bệnh nhân có chuyển hóa CYP2C9.

Thuốc ức chế và gây cảm ứng CYP2C9: Celecoxib được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9, nên celecoxib được sử dụng với liều bằng một nửa liều khuyến cáo ở bệnh nhân đang dùng fluconazol, chất ức chế CYP2C9. Dùng đồng thời fluconazol liều 200mg, 1 lần/ngày làm tăng 60% C_{max} 60% và 130% AUC của celecoxib. Sử dụng celecoxib đồng thời với các chất cảm ứng CYP2C9 như rifampicin, carbamazepin và barbiturat có thể dẫn đến việc giảm nồng độ celecoxib trong huyết tương.

Ketoconazole và các thuốc kháng acid: Ketoconazole hoặc các thuốc kháng acid không ảnh hưởng đến dược động học của celecoxib.

Trẻ em: Nghiên cứu tương tác thuốc chỉ được thực hiện trên người lớn.

9. Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc?

Uống ngay 1 liều khi bạn nhớ ra mình đã quên uống thuốc. Nhưng nếu thời gian nhớ ra gần liều kế tiếp thì bỏ liều đã quên và uống như theo thời gian quy định. Không được uống gấp đôi liều trong trường hợp quên dùng thuốc.

10. Cần bảo quản thuốc này như thế nào?

Bảo quản nơi khô thoáng, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30⁰C

11. Dấu hiệu (triệu chứng) khi dùng quá liều?

Quá liều các thuốc chống viêm non-steroid có thể gây ngủ lịm, ngủ lơ mơ, buồn nôn, nôn và đau thượng vị; các dấu hiệu 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 các thuốc chống viêm non-steroid và có thể xảy ra khi quá liều.

12. Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo?

Điều trị quá liều thuốc chống viêm non-steroid bao gồm điều trị triệu chứng và nâng đỡ; không có thuốc giải độc đặc hiệu đối với thuốc chống viêm non-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 – 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 được loại bỏ bằng thẩm tách máu hay không, những 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 có thể không hiệu quả loại bỏ lượng lớn celecoxib khỏi cơ thể.

13. Những điều thận trọng khi sử dụng thuốc này?

Tác động lên đường tiêu hóa: Thủng đường tiêu hóa trên và dưới, loét hoặc chảy máu có thể dẫn đến tử vong đã xảy ra với các 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. Nguy cơ gia tăng cao các tác dụng phụ trên đường tiêu hóa (loét tiêu hóa hoặc biến chứng tiêu hóa khác) khi sử dụng đồng thời celecoxib với acid acetylsalicylic (ngay cả ở liều thấp).

Sử dụng đồng thời với các thuốc NSAIDs: Cần tránh dùng đồng thời celecoxib với một thuốc NSAIDs không phải aspirin.

Tác động lên tim mạch: Celecoxib có thể gây tăng nguy cơ các tác dụng phụ trên tim mạch nghiêm trọng, chủ yếu là nhồi máu cơ tim, đã được báo cáo trong một nghiên cứu điều trị celecoxib ở liều 200 mg x 2 lần/ ngày và 400 mg x 2 lần/ ngày so với mẫu placebo.

Các nguy cơ tim mạch có thể tăng theo liều dùng, thời gian dùng và các yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân. Để giảm thiểu nguy cơ có thể xảy ra tác dụng không mong muốn trên tim mạch ở bệnh nhân điều trị với celecoxib, nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể. Nhu cầu và đáp ứng điều trị triệu chứng của bệnh nhân cần được đánh giá lại theo định kỳ, đặc biệt là ở những bệnh nhân bị viêm xương khớp.

Bệnh nhân có yếu tố nguy cơ tai biến tim mạch (tăng huyết áp, máu nhiễm mỡ, đái tháo đường, hút thuốc lá) cần thận trọng khi bắt đầu điều trị với celecoxib.

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.

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 triệu chứng tim mạch trước đó. Bệnh nhân cần được cảnh báo về các triệu chứng của biến cố tim mạch quan 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 USARCOXIB ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

Úr dịch và phù: Cũng giống như các thuốc có tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin, phù nề và úr dịch đã gặp trên một số bệnh nhân dùng celecoxib. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân bị suy tim sung huyết, rối loạn chức năng thất trái, cao huyết áp hoặc bệnh nhân bị phù nề vì bất kỳ lý do nào 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 úr dịch và phù bao gồm những người dùng thuốc lợi tiểu, hoặc có nguy cơ giảm thể tích máu.

Cao huyết áp: Cũng như tất cả các NSAIDs, celecoxib có thể làm khởi phát cơn cao huyết áp hoặc làm tình trạng cao 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 các NSAIDs, kể cả celecoxib trên bệnh nhân cao huyết áp. Cần theo dõi huyết áp chặt chẽ khi bắt đầu điều trị với celecoxib cũng như trong suốt thời gian điều trị.

Tác động trên gan và thận: Tổn thương chức năng thận hoặc chức năng gan và đặc biệt là rối loạn chức năng tim có nguy cơ xuất hiện cao ở bệnh nhân cao tuổi. Do đó cần giám sát khi bắt đầu điều trị celecoxib ở những bệnh nhân này.

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, đang dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và bệnh nhân cao tuổi. Cần theo dõi cẩn thận những bệnh nhân này khi điều trị bằng celecoxib.

Một số trường hợp tác động trên gan nghiêm trọng, bao gồm cả 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 khi điều trị với celecoxib. Trong các báo cáo theo dõi thời gian điều trị, hầu hết các tác động gan nghiêm trọng đều xuất hiện trong vòng 1 tháng sau khi bắt đầu điều trị celecoxib.

Nếu trong quá trình điều trị, các chức năng hệ thống cơ quan của bệnh nhân trở nên xấu đi, cần ngưng điều trị celecoxib và thay thế bằng liệu pháp điều trị khác thích hợp hơn.

Dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP2D6: 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.

Bệnh nhân chuyển hóa CYP2C9 kém: Cần thận trọng khi sử dụng celecoxib ở bệnh nhân có chuyển hóa CYP2C9 kém.

Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng trên da: Các phản ứng quá mẫn 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

nhễm 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 của trị liệu. Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (bao gồm phản ứng phản vệ, phù mạch, phát ban với bạch cầu ưa eosin, phản ứng quá mẫn toàn thân hoặc hội chứng quá mẫn) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng celecoxib. Bệnh nhân có tiền sử dị ứng sulfonamide hoặc bất kỳ dị ứng với các thuốc khác đều có nguy cơ có phản ứng trên da hoặc phản ứng quá mẫn nghiêm trọng. Cần ngưng dùng celecoxib ngay khi xuất hiện mẩn đỏ da, tổn thương niêm mạc, hoặc bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào.

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

Sử dụng 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 (ví dụ 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.

Lactose: Đối với những bệnh nhân không dung nạp với một số loại đường, nên thông báo cho bác sĩ trước khi sử dụng thuốc này. Cần thận trọng với những bệnh nhân có vấn đề di truyền dẫn đến không dung nạp hoặc kém hấp thu đường. Cần thận trọng với những bệnh nhân đái tháo đường

Ảnh hưởng của thuốc đến khả năng sinh sản:

Dựa trên cơ chế hoạt động của thuốc, sử dụng NSAIDs, bao gồm celecoxib, có thể gây trì hoãn hoặc ngăn chặn vỡ nang buồng trứng gây nguy cơ vô sinh ở một số phụ nữ. Tình trạng này sẽ phục hồi khi ngưng dùng thuốc.

Phụ nữ có thai:

Một số nghiên cứu trên động vật cho thấy có độc tính trên sinh sản. Ức chế tổng hợp prostaglandin có thể ảnh hưởng xấu đến thai nhi. 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. 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. Chống chỉ định celecoxib đối với phụ nữ có thai hoặc đang nghi ngờ mang thai.

Phụ nữ 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. Phụ nữ dùng celecoxib không nên cho con bú.

Tác dụng của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc:

Bệnh nhân có thể bị chóng mặt, hoa mắt hoặc buồn ngủ trong khi dùng celecoxib nên tránh lái xe hoặc vận hành máy móc.

14. Khi nào cần tham vấn bác sĩ?

Khi gặp phải những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc và khi dùng quá liều quy định.

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

15. Hạn dùng:

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

16. Tên, địa chỉ, biểu tượng (nếu có) của nhà sản xuất:

Sản xuất tại: CHI NHÁNH CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM PHONG PHÚ - NHÀ MÁY SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM USARICHPHARM

Địa chỉ: Lô 12, Đường số 8, Khu công nghiệp Tân Tạo, Phường Tân Tạo A, Quận Bình Tân, Thành phố Hồ Chí Minh.

17. Ngày xem xét, sửa đổi lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc cho bệnh nhân

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC DÀNH CHO CÁN BỘ Y TẾ

1. Các đặc tính dược lực học, dược động học :

a) Dược lực học :

Nhóm điều trị : Thuốc kháng viêm non-steroid có tính chọn lọc.

Mã ATC: M01AH01

Cơ chế tác dụng:

Celecoxib là một thuốc kháng viêm không steroid có tác động kháng viêm, hạ sốt và giảm đau trên các mô hình thử nghiệm ở động vật. Cơ chế tác động của celecoxib là do ức chế sự tổng hợp prostaglandin, chủ yếu do ức chế enzym cyclooxygenase-2 (COX-2). Ở nồng độ trị liệu trên người, celecoxib không ức chế enzym cyclooxygenase-1 (COX-1). Trong các mô hình thực nghiệm gây khối u ở ruột kết trên động vật, celecoxib làm giảm tỷ lệ xuất hiện và số lượng các khối u.

b) Dược động học:

Hấp thu:

Nồng độ đỉnh trong huyết tương của celecoxib là 705 ng/mL (Cmax), đạt được sau 2,8 giờ (Tmax) tính từ lúc bắt đầu uống liều duy nhất 200mg. Thời gian bán hủy của thuốc khoảng 11,2 giờ (T1/2) trong trường hợp thuốc được uống khi đói. Các nghiên cứu về sinh khả dụng tuyệt đối vẫn chưa được tiến hành. Thuốc đạt nồng độ ổn định trước hoặc ngay ngày thứ 5 dùng thuốc.

Ảnh hưởng của thức ăn:

Celecoxib khi được uống trong bữa ăn có nhiều chất béo sẽ kéo dài thêm thời gian đạt được Cmax từ 1 tới 2 giờ và sẽ gia tăng sự hấp thu tổng cộng (AUC) từ 10% tới 20%. Có sự gia tăng thấp hơn sự gia tăng theo tỷ lệ tuyến tính đối với Cmax và AUC nếu thuốc được dùng khi đói với liều trên 200mg. Nguyên nhân là do thuốc có độ hòa tan thấp trong môi trường thân nước. Sử dụng celecoxib đồng thời với các thuốc antacid có chứa nhôm và magie sẽ làm giảm nồng độ celecoxib trong huyết tương với Cmax giảm 37% và AUC giảm 10%. Ở liều 200 mg x 2 lần/ngày, celecoxib có thể được uống mà không cần phải quan tâm đến thời gian ăn. Ở liều cao hơn 400 mg x 2 lần/ngày, celecoxib nên được uống khi ăn để cải thiện sự hấp thu.

Phân bố:

Ở người khỏe mạnh với khoảng liều dùng được khuyến cáo trên lâm sàng, celecoxib liên kết với protein huyết tương khoảng 97%. Ở nồng độ thuốc ổn định, thể tích phân bố biểu kiến khoảng 400 L (Vss/F), gợi ý sự phân bố rộng rãi của thuốc trong các mô.

Chuyển hóa:

Celecoxib được chuyển hóa chủ yếu qua trung gian cytochrom P450 2C9. Các chất chuyển hóa không có tác động ức chế COX-1 hoặc COX-2.

Thải trừ:

Celecoxib được đào thải chủ yếu bởi chuyển hóa qua gan với tỷ lệ thuốc không bị biến đổi được tìm thấy trong phân và nước tiểu là dưới 3%. Sau khi uống liều duy nhất 200 mg, khoảng 57% liều dùng được bài tiết qua phân và 27% được bài tiết qua nước tiểu. Chất chuyển hóa chính trong nước tiểu và phân là chất chuyển hóa có gốc acid carboxylic (73% liều dùng).

2. Chỉ định, liều dùng, cách dùng, chống chỉ định:

a) Chỉ định:

Điều trị triệu chứng thoái hoá khớp, viêm khớp dạng thấp và viêm cột sống dính khớp ở người lớn.

b) Liều dùng – Cách dùng:

Liều dùng

Các nguy cơ với tim mạch của celecoxib có thể tăng theo liều và thời gian dùng thuốc, nên dùng liều thấp nhất trong thời gian ngắn nhất có hiệu quả. Tùy theo nhu cầu và đáp ứng điều trị của bệnh nhân, cần được đánh giá lại theo định kỳ, đặc biệt là ở những bệnh nhân bị viêm xương khớp.

Thoái hóa khớp: Liều khuyến cáo hàng ngày thông thường là 200 mg/ lần/ ngày hoặc 100 mg x 2 lần/ ngày. Ở một số bệnh nhân không thuyên giảm triệu chứng, có thể tăng liều 200 mg x 2 lần/ ngày để tăng hiệu quả điều trị. Trong trường hợp tình trạng bệnh không được cải thiện sau khi trị liệu trong 2 tuần, cần xem xét lựa chọn liệu pháp điều trị khác.

Viêm khớp dạng thấp ở người lớn: Liều khuyến cáo thông thường là 100 – 200 mg x 2 lần/ ngày, liều dùng cao hơn 400 mg x 2 lần/ ngày không có tác dụng tốt hơn liều 100 – 200 mg x 2 lần/ ngày.

Viêm cột sống dính khớp: Liều khuyến cáo hàng ngày thông thường là 200 mg/ lần/ ngày hoặc 100 mg x 2 lần/ ngày. Ở một số bệnh nhân không thuyên giảm triệu chứng, có thể tăng liều 400 mg/ lần/ ngày hoặc 200 mg x 2 lần/ ngày để tăng hiệu quả điều trị. Trong trường hợp tình trạng bệnh không được cải thiện sau khi trị liệu trong 2 tuần, cần xem xét lựa chọn liệu pháp điều trị khác.

Liều điều trị tối đa hàng ngày là 400 mg cho tất cả các chỉ định trên.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Bệnh nhân cao tuổi (> 65 tuổi): Liều khuyến cáo ban đầu là 200 mg/ lần/ ngày. Nếu cần thiết, có thể tăng lên đến 200 mg x 2 lần/ ngày. Cần đặc biệt thận trọng ở bệnh nhân cao tuổi có trọng lượng cơ thể dưới 50 kg.

Trẻ em: Celecoxib không được chỉ định đối với trẻ em.

Bệnh nhân có chuyển hóa CYP2C9 kém: 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 vì nguy cơ tác dụng phụ phụ thuộc vào liều tăng lên. Nên xem xét việc bắt đầu với một nửa liều khuyến cáo.

Bệnh nhân suy gan: Dùng celecoxib theo liều bằng một nửa liều khuyến cáo cho các bệnh nhân suy gan vừa có nồng độ albumin trong huyết tương từ 25 – 35 g/l. Chưa có các nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng.

Bệnh nhân suy thận: Cần thận trọng khi điều trị celecoxib đối với các bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc vừa.

Cách dùng:

Celecoxib có thể được dùng cùng với thức ăn hoặc là không. 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 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 và phải uống ngay.

c) Chống chỉ định:

Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với celecoxib hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với sulfonamid.

Bệnh nhân loét dạ dày – tá tràng, xuất huyết tiêu hóa.

Các bệnh nhân có tiền sử hen, mê đay hoặc có các phản ứng kiểu dị ứng sau khi dùng acetylsalicylic acid (ASA [aspirin]) hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác (các NSAID), bao gồm các thuốc ức chế đặc hiệu cyclooxygenase-2 (COX-2) khác.

Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.

Bệnh nhân rối loạn chức năng gan (nồng độ albumin huyết thanh <25 g/l hoặc chỉ số Child-Pugh ≥ 10)

Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 30 ml / phút

Bệnh nhân viêm đường ruột.

Bệnh nhân suy tim sung huyết

Bệnh nhân đang mắc bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh động mạch ngoại biên.

3. Các trường hợp cần thận trọng khi dùng thuốc:

Tác động lên đường tiêu hóa: Thủng đường tiêu hóa trên và dưới, loét hoặc chảy máu có thể dẫn đến tử vong đã xảy ra với các 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. Nguy cơ gia tăng cao các tác dụng phụ trên đường tiêu hóa (loét tiêu hóa hoặc biến chứng tiêu hóa khác) khi sử dụng đồng thời celecoxib với acid acetylsalicylic (ngay cả ở liều thấp).

Sử dụng đồng thời với các thuốc NSAIDs: Cần tránh dùng đồng thời celecoxib với một thuốc NSAIDs không phải aspirin.

Tác động lên tim mạch: Celecoxib có thể gây tăng nguy cơ các tác dụng phụ trên tim mạch nghiêm trọng, chủ yếu là nhồi máu cơ tim, đã được báo cáo trong một nghiên cứu điều trị celecoxib ở liều 200 mg x 2 lần/ ngày và 400 mg x 2 lần/ ngày so với mẫu placebo.

Các nguy cơ tim mạch có thể tăng theo liều dùng, thời gian dùng và các yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân. Để giảm thiểu nguy cơ có thể xảy ra tác dụng không mong muốn trên tim mạch ở bệnh nhân điều trị với celecoxib, nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể. Nhu cầu và đáp ứng điều trị triệu chứng của bệnh nhân cần được đánh giá lại theo định kỳ, đặc biệt là ở những bệnh nhân bị viêm xương khớp.

Bệnh nhân có yếu tố nguy cơ tai biến tim mạch (tăng huyết áp, máu nhiễm mỡ, đái tháo đường, hút thuốc lá) cần thận trọng khi bắt đầu điều trị với celecoxib.

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.

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 triệu chứng tim mạch trước đó. Bệnh nhân cần được cảnh báo về các triệu chứng của biến cố tim mạch quan 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 USARCOXIB ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

Ứ dịch và phù: Cũng giống như các thuốc có tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin, phù nề và ứ dịch đã gặp trên một số bệnh nhân dùng celecoxib. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân bị suy tim sung huyết, rối loạn chức năng thất trái, cao huyết áp hoặc bệnh nhân bị phù nề vì bất kỳ lý do nào 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.

Cao huyết áp: Cũng như tất cả các NSAIDs, celecoxib có thể làm khởi phát cơn cao huyết áp hoặc làm tình trạng cao 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 các NSAIDs, kể cả celecoxib trên bệnh nhân cao huyết áp. Cần theo dõi huyết áp chặt chẽ khi bắt đầu điều trị với celecoxib cũng như trong suốt thời gian điều trị.

Tác động trên gan và thận: Tổn thương chức năng thận hoặc chức năng gan và đặc biệt là rối loạn chức năng tim có nguy cơ xuất hiện cao ở bệnh nhân cao tuổi. Do đó cần giám sát khi bắt đầu điều trị celecoxib ở những bệnh nhân này.

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, đang dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và bệnh nhân cao tuổi. Cần theo dõi cẩn thận những bệnh nhân này khi điều trị bằng celecoxib.

Một số trường hợp tác động trên gan nghiêm trọng, bao gồm cả 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 khi điều trị với celecoxib. Trong các báo cáo theo dõi thời gian điều trị, hầu hết các tác động gan nghiêm trọng đều xuất hiện trong vòng 1 tháng sau khi bắt đầu điều trị celecoxib.

Nếu trong quá trình điều trị, các chức năng hệ thống cơ quan của bệnh nhân trở nên xấu đi, cần ngưng điều trị celecoxib và thay thế bằng liệu pháp điều trị khác thích hợp hơn.

Dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP2D6: 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.

Bệnh nhân có chuyển hóa CYP2C9 kém: Cần thận trọng khi sử dụng celecoxib ở bệnh nhân có chuyển hóa CYP2C9 kém.

Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng trên da: Các phản ứng quá mẫn 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 của trị liệu. Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (bao gồm phản ứng phản vệ, phù mạch, phát ban với bạch cầu ưa eosin, phản ứng quá mẫn toàn thân hoặc hội chứng quá mẫn) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng celecoxib. Bệnh nhân có tiền sử dị ứng sulfonamide hoặc bất kỳ dị ứng với các thuốc khác đều có nguy cơ có phản ứng trên da hoặc phản ứng quá mẫn nghiêm trọng. Cần ngưng dùng celecoxib ngay khi xuất hiện mẩn đỏ da, tổn thương niêm mạc, hoặc bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào.

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

Sử dụng 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 (ví dụ 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.

Lactose: Đối với những bệnh nhân không dung nạp với một số loại đường, nên thông báo cho bác sĩ trước khi sử dụng thuốc này. Cần thận trọng với những bệnh nhân có vấn đề di truyền dẫn đến không dung nạp hoặc kém hấp thu đường. Cần thận trọng với những bệnh nhân đái tháo đường.

Ảnh hưởng của thuốc đến khả năng sinh sản:

Dựa trên cơ chế hoạt động của thuốc, sử dụng NSAIDs, bao gồm celecoxib, có thể gây trì hoãn hoặc ngăn chặn vỡ nang buồng trứng gây nguy cơ vô sinh ở một số phụ nữ. Tình trạng này sẽ phục hồi khi ngưng dùng thuốc.

Phụ nữ có thai:

Một số nghiên cứu trên động vật cho thấy có độc tính trên sinh sản. Ức chế tổng hợp prostaglandin có thể ảnh hưởng xấu đến thai nhi. 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. 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. Chống chỉ định celecoxib đối với phụ nữ có thai hoặc đang nghi ngờ mang thai.

Phụ nữ 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. Phụ nữ dùng celecoxib không nên cho con bú.

Tác dụng của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc:

Bệnh nhân có thể bị chóng mặt, hoa mắt hoặc buồn ngủ trong khi dùng celecoxib nên tránh lái xe hoặc vận hành máy móc

4. Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác:

Thuốc chống đông máu: 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 (ví dụ: 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.

Thuốc chống tăng huyết áp: NSAIDs có thể làm giảm hiệu quả của các thuốc chống tăng huyết áp bao gồm các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACEI), thuốc đối kháng angiotensin II (còn được gọi là thuốc chặn thụ thể angiotensin, ARB), các thuốc lợi tiểu và các thuốc chặn beta. Đối với NSAIDs, nguy cơ suy thận cấp tính (mà thường là hồi phục), có thể tăng lên ở một số bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương (như bệnh nhân bị mất nước, bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu, hoặc bệnh nhân cao tuổi), khi dùng đồng thời với thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, thuốc lợi tiểu được kết hợp với NSAIDs, bao gồm celecoxib. Do đó, khi sử dụng kết hợp này cần thận trọng, đặc biệt là ở bệnh nhân cao tuổi. Bệnh nhân cần được uống nước đầy đủ và nên cân nhắc theo dõi chức năng thận sau khi sử dụng đồng thời 2 thuốc và tiến hành kiểm tra định kỳ.

Ciclosporin và tacrolimus: Dùng đồng thời các thuốc NSAIDs và ciclosporin hoặc tacrolimus có thể làm tăng tác dụng gây độc trên thận của ciclosporin hoặc tacrolimus. Chức năng thận nên được theo dõi khi sử dụng kết hợp celecoxib với các loại thuốc này.

Acid acetylsalicylic: Celecoxib có thể được sử dụng với acid acetylsalicylic ở liều thấp nhưng không phải là một thay thế cho acid acetylsalicylic để dự phòng bệnh lý tim mạch. Trong các nghiên cứu, như với các NSAIDs khác, sử dụng kết hợp celecoxib với acid acetylsalicylic ở liều thấp có thể làm tăng nguy cơ viêm loét đường tiêu hóa hoặc các biến chứng tiêu hóa khác so với sử dụng đơn trị liệu celecoxib.

Tương tác về dược động học:

Ảnh hưởng của celecoxib đến các thuốc khác:

Thuốc ức chế CYP2D6: Celecoxib là một thuốc ức chế CYP2D6. Nồng độ trong huyết tương của các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6 có thể được tăng lên khi sử dụng đồng thời với celecoxib. Các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6 là thuốc chống trầm cảm (tricyclics và SSRIs), thuốc an thần, thuốc chống loạn nhịp tim... 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.

Sử dụng đồng thời celecoxib 200 mg x 2 lần/ 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.

Thuốc ức chế CYP2C19: Nghiên cứu *invitro* đã cho thấy một số khả năng celecoxib ức chế CYP2C19. Ý nghĩa lâm sàng trong ống nghiệm *invitro* không rõ. Các thuốc chuyển hóa CYP2C19 là diazepam, citalopram và imipramine.

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. Tuy nhiên, cần theo dõi đầy đủ độc tính methotrexat khi kết hợp celecoxib và methotrexat.

Lithium: Ở người khỏe mạnh, khi sử dụng đồng thời liều celecoxib 200 mg x 2 lần/ ngày với liều lithium 450 mg x 2 lần/ ngày dẫn đến tăng trung bình 16% C_{max} và 18% AUC của lithium. Do đó, các bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ khi sử dụng đồng thời celecoxib và lithium.

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 (1mg norethindron/0,035mg ethinyl estradiol)

Glibenclamide/ tolbutamide: Celecoxib không ảnh hưởng đến dược động học của tolbutamide (chất nền CYP2C9), hoặc glibenclamide.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến dược động học của celecoxib:

Bệnh nhân có chuyển hóa CYP2C9 kém: Ở các cá nhân có chuyển hóa CYP2C9 kém đã được chứng minh tăng nguy cơ tác dụng phụ với celecoxib. Khi điều trị đồng thời với các thuốc ức chế CYP2C9 như fluconazol có thể gia tăng hơn nữa nguy cơ này. Vì vậy những phối hợp này nên tránh ở những bệnh nhân có chuyển hóa CYP2C9.

Thuốc ức chế và gây cảm ứng CYP2C9: Celecoxib được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9, nên celecoxib được sử dụng với liều bằng một nửa liều khuyến cáo ở bệnh nhân đang dùng fluconazol, chất ức chế CYP2C9. Dùng đồng thời fluconazol liều 200mg, 1 lần/ngày làm tăng 60% C_{max} và 130% AUC của celecoxib. Sử dụng celecoxib đồng thời với các chất cảm ứng CYP2C9 như rifampicin, carbamazepin và barbiturat có thể dẫn đến việc giảm nồng độ celecoxib trong huyết tương.

Ketoconazole và các thuốc kháng acid: Ketoconazole hoặc các thuốc kháng acid không ảnh hưởng đến dược động học của celecoxib.

Trẻ em: Nghiên cứu tương tác thuốc chỉ được thực hiện trên người lớn.

5. Tác dụng không mong muốn:

Nguy cơ huyết khối tim mạch (xem thêm mục 3. Các trường hợp cần thận trọng khi dùng thuốc)

Rất thường gặp, $ADR \geq 1/10$

Rối loạn mạch máu: Tăng huyết áp (bao gồm cao huyết áp nặng hơn).

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$,

Nhiễm trùng: Viêm xoang, nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm họng, nhiễm trùng đường tiết niệu.

Rối loạn hệ thống miễn dịch: Quá mẫn.

Rối loạn tâm thần: Mất ngủ.

Rối loạn hệ thần kinh: Chóng mặt, tăng trương lực, nhức đầu.

Rối loạn tim: Nhồi máu cơ tim

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Viêm mũi, ho, khó thở

Rối loạn tiêu hóa: Buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, đầy hơi, nôn, khó nuốt

Da và các rối loạn mô dưới da: Phát ban, ngứa

Cơ xương khớp và rối loạn mô liên kết: Đau khớp

Rối loạn toàn thân và tại chỗ: Phù ngoại biên, phù mắt, bệnh giống cúm.

Không thường gặp, $1/1000 \leq ADR < 1/100$,

Máu và rối loạn hệ bạch huyết: Bệnh thiếu máu

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng kali máu.

Rối loạn tâm thần: Lo âu, trầm cảm, mệt mỏi

Rối loạn hệ thần kinh: Nhồi máu não, dị cảm, buồn ngủ

Rối loạn mắt: Tầm nhìn mờ, viêm kết mạc

Rối loạn tai và tai trong: ù tai, tăng thính lực.

Rối loạn tim: Suy tim, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Co thắt phế quản

Rối loạn tiêu hóa: Táo bón, viêm dạ dày, viêm miệng, xuất huyết tiêu hóa, ợ hơi

Rối loạn gan – mật: Chức năng gan bất thường, tăng men gan (kể cả tăng SGOT và SGPT)

Da và các rối loạn mô dưới da: Mề đay, bầm máu

Cơ xương khớp và rối loạn mô liên kết: Co thắt cơ (chuột rút ở chân)

Rối loạn thận và hệ tiết niệu: Tăng creatinin huyết, tăng urê huyết.

Rối loạn toàn thân: Phù mắt, đau ngực

Hiếm, $1/1000 \leq ADR < 1/10000$,

Máu và rối loạn hệ bạch huyết: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu

Rối loạn tâm thần: Trạng thái lú lẫn, ảo giác

Rối loạn hệ thần kinh: Mất điều hòa vận động, loạn vị giác

Rối loạn mắt: Xuất huyết mắt

Rối loạn tim: Chứng loạn nhịp tim

Rối loạn mạch máu: Tắc phổi, đỏ bừng mặt

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Viêm phổi

Rối loạn tiêu hóa: Xuất huyết dạ dày - ruột, loét tá tràng, loét dạ dày, loét thực quản, loét ruột, thủng ruột; viêm thực quản, phân đen, viêm tụy, viêm đại tràng.

Rối loạn gan – mật: Viêm gan siêu vi

Da và các rối loạn mô dưới da: Phù mạch, rụng tóc

Rối loạn thận và hệ tiết niệu: Suy thận cấp tính, giảm natri huyết.

Rối loạn sinh sản và tuyến vú: Rối loạn kinh nguyệt

Rất hiếm gặp, ADR < 1/10,000

Máu và rối loạn hệ bạch huyết: Giảm toàn thể huyết cầu

Rối loạn hệ thống miễn dịch: Sốc phản vệ

Rối loạn hệ thần kinh: Xuất huyết nội sọ (bao gồm xuất huyết nội sọ gây tử vong), viêm màng não vô trùng, động kinh (bao gồm cả động kinh nặng), mất vị giác, giảm khứu giác.

Rối loạn mắt: Tắc động mạch võng mạc, tĩnh mạch tắc võng mạc

Rối loạn mạch máu: Viêm mạch

Rối loạn gan – mật: suy gan (đôi khi gây tử vong hoặc yêu cầu ghép gan), viêm gan kịch phát (một số có tử vong), hoại tử gan, ứ mật, viêm gan ứ mật, vàng da

Da và các rối loạn mô dưới da: Hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, hoại tử biểu bì nhiễm độc, phản ứng do thuốc kèm theo tăng bạch cầu ưa eosin và các triệu chứng toàn thân (DRESS hoặc hội chứng quá mẫn), ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP), viêm da tróc vảy.

Cơ xương khớp và rối loạn mô liên kết: Viêm cơ

Rối loạn thận và hệ tiết niệu: Viêm thận kẽ, hội chứng thận hư, viêm cầu thận tổn thương

Chưa rõ tần suất xuất hiện.

Rối loạn sinh sản và tuyến vú: Vô sinh ở nữ.

6. Quá liều và xử trí:

Triệu chứng:

Quá liều các thuốc chống viêm non-steroid có thể gây ngủ lịm, ngủ lơ mơ, buồn nôn, nôn và đau thượng vị; các dấu hiệu 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 các thuốc chống viêm non-steroid và có thể xảy ra khi quá liều.

Xử trí:

Điều trị quá liều thuốc chống viêm non-steroid bao gồm điều trị triệu chứng và nâng đỡ; không có thuốc giải độc đặc hiệu đối với thuốc chống viêm non-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 – 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 được loại bỏ bằng thẩm tách máu hay không, những 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 có thể không hiệu quả loại bỏ lượng lớn celecoxib khỏi cơ thể.



Duyệt

DS. Hồ Vinh Hiền



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Đỗ Minh Hùng