



MẪU VỈ APIBREX 100

16268

Kích thước:

Dài: 130 mm

Rộng: 72 mm

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 06/7/2018



Vị trí đóng số lô sản xuất và hạn dùng

Số lô sản xuất và hạn dùng được dập nổi trên vỉ




MẪU HỘP APIBREX 100

Kiểu thuốc:
Đài: 135 mm
Rộng: 24 mm
Cao: 76 mm



Tỉ lệ 7:10

	<i>PHẦN I:</i>	HỒ SƠ HÀNH CHÍNH & THÔNG TIN SẢN PHẨM	Trang: 1/ 10
	7.	TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG	

Viên nang cứng APIBREX 100

Ngày 19. tháng 04. năm 2018

Cơ sở đăng ký và sản xuất thuốc



Ds. Phạm Bảo Anh



Hướng dẫn sử dụng thuốc

Rx Viên nang cứng APIBREX

Rx Viên nang cứng APIBREX 100

Rx Viên nang cứng APIBREX 200

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

“Để xa tầm tay trẻ em”

“Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc”

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC: trong một viên nang cứng

1. APIBREX 100

- Thành phần dược chất:

Celecoxib 100 mg

- Thành phần tá dược:

Natri croscarmellose, natri lauryl sulfat, povidon K30, lactose monohydrat 200 , magnesi stearat

2. APIBREX 200

- Thành phần dược chất:

Celecoxib..... 200 mg

- Thành phần tá dược:

Natri croscarmellose, natri lauryl sulfat, povidon K30, lactose monohydrat, magnesi stearat

DẠNG BÀO CHẾ:

1. **APIBREX 100:** Viên nang cứng số 2, nắp và thân màu trắng có hai vòng màu xanh, bên trong chứa bột thuốc màu trắng đến trắng ngà.

2. **APIBREX 200:** Viên nang cứng số 2, nắp và thân màu trắng có hai vòng màu vàng, bên trong chứa bột thuốc màu trắng đến trắng ngà.

CHỈ ĐỊNH

Chỉ định:

- Điều trị triệu chứng của thoái hóa khớp (Osteoarthritis, OA) và viêm khớp dạng thấp (Rheumatois arthritis, RA).
- Giảm nhẹ các dấu hiệu và triệu chứng của viêm cột sống dính khớp (Ankylosing spondylitis, AS).
- Kiểm soát đau cấp tính.
- Điều trị thống kinh nguyên phát.

CÁCH DÙNG VÀ LIỀU LƯỢNG:

Cách dùng:

Uống viên thuốc với một ly nước. Dùng liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất phù hợp với mục đích điều trị. Nếu dùng liều 200 mg, ngày 2 lần, có thể uống không cần chú ý đến bữa ăn. Nếu dùng liều cao hơn (400 mg, ngày 2 lần), phải uống với thức ăn để cải thiện hấp thu.

Liều lượng:



Các nguy cơ trên 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 thể.

- Liều cho người lớn:

▪ *Đối với viêm xương khớp:*

- . Liều đề nghị 200 mg/ ngày: Uống 200 mg một lần/ ngày hoặc 100 mg x 2 lần/ ngày.
- . Trong một số trường hợp, bác sĩ có thể tăng liều lên tối đa là 400 mg (uống 200 mg x 2 lần/ ngày), nếu cần.

▪ *Đối với viêm khớp dạng thấp:*

- . Liều đề nghị là 200 mg mỗi ngày (uống 100 mg x 2 lần/ ngày).
- . Trong một số trường hợp, bác sĩ có thể tăng liều lên tối đa là 400 mg (uống 200 mg x 2 lần/ ngày), nếu cần.

▪ *Đối với viêm cột sống dính khớp:*

- . Liều dùng 200 mg mỗi ngày: Uống 200 mg một lần/ ngày hoặc 100 mg x 2 lần/ ngày.
- . Trong một số trường hợp, bác sĩ có thể tăng liều lên tối đa là 400 mg (uống 400 mg 1 lần/ ngày hoặc 200 mg x 2 lần/ ngày), nếu cần.

▪ *Kiểm soát đau cấp tính:*

- . Liều đề 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 đề nghị là 200 mg x 2 lần mỗi ngày (khi cần).

▪ *Điều trị đau bụng kinh nguyên phát:*

- . Liều đề 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 x 2 lần/ ngày (khi cần).

Dùng thuốc cho đối tượng đặc biệt:

- *Người cao 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.
- *Suy gan:* Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ. Bệnh nhân suy gan ở mức độ vừa (albumin huyết thanh từ 25 - 35 g/l): Liều dùng bằng ½ liều đề nghị. Chưa có nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng.
- *Suy thận:* Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ và vừa. Chưa có nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận nặng.
- *Dùng kết hợp với fluconazol:* Nên dùng celecoxib với liều bằng một nửa liều khuyến cáo trên những bệnh nhân đang điều trị với fluconazol, một chất ức chế CYP2C9. Cần thận trọng khi dùng kết hợp celecoxib với các chất ức chế CYP2C9.
- *Sử dụng ở trẻ em và thanh thiếu niên:* Celecoxib chỉ dành cho người lớn, không dùng cho trẻ em và thanh thiếu niên.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Mẫn cảm với celecoxib, sulfonamid hay với bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Viêm loét dạ dày tá tràng tiến triển hoặc chảy máu dạ dày ruột.
- Bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh mạch ngoại biên, bệnh mạch não.
- Suy tim sung huyết độ II – IV theo phân loại NYHA.
- Suy thận nặng ($Cl_{cr} < 30$ ml/phút).
- Suy gan nặng (albumin huyết tương dưới 25 g/l hoặc điểm child-Pugh ≥ 10).
- 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.
- Không dùng giảm đau trong thời gian ghép nối tắc động mạch vành.

CẢNH BÁO & THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Các tác động trên tim mạch:

- Huyết khối tim mạch:

Celecoxib có thể gây tăng nguy cơ huyết khối tim mạch nghiêm trọng, nhồi máu cơ tim, và đột quỵ, những biến cố này có thể gây tử vong. Tất cả các NSAID đều có thể có chung nguy cơ này. Nguy cơ này có thể tăng theo liều dùng, thời gian dùng và các yếu tố nguy cơ tim mạch của bản thân. Bệnh nhân với tiền sử bệnh tim mạch có thể có nguy cơ cao hơn. Để giảm thiểu nguy cơ 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. Thầy thuốc và bệnh nhân cần cảnh giác với sự phát triển của các trường hợp này, ngay cả khi không có các triệu chứng về tim mạch trước đó. Bệnh nhân cần được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng của các độc tính nghiêm trọng trên tim mạch và các bước phải làm khi chúng xảy ra (xem phần Dược lực học).

Hai 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 (ví dụ acid acetylsalicylic).

- **Tăng huyết áp:** Cũng như tất cả các NSAID, 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 các NSAID, 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.

- **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 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 úr 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 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 NSAID bao gồm: Người cao tuổi, bệnh nhân bị các bệnh tim mạch, bệnh nhân đang dùng aspirin, các glucocorticoid hoặc các NSAID 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 trên các bệnh nhân có thể chất yếu hoặc người cao tuổi.

Các tác động trên thận:

Các NSAID 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 NSAID 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 (xem phần Liều lượng và Cách dùng).

Phản ứng phản vệ:

Cũng như các thuốc NSAID nói chung, các phản ứng phản vệ đã xảy ra trên các bệnh nhân dùng celecoxib (xem phần Chống chỉ định).

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 nhóm 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 nhóm B), và nên bắt đầu với liều bằng một nửa liều khuyến cáo (xem phần Liều lượng và Cách dùng).

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 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 (ví dụ: Apixaban, dabigatran và rivaroxaban).

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.

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

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 hoặc tăng liều khi ngưng điều trị bằng celecoxib (xem phần Tương tác).

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 cả khi xuất hiện các triệu chứng này.

Để giảm thiểu nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi, cần sử dụng APIBREX ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ 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.

- **Thời kỳ mang thai:** Cho tới nay, chưa có các nghiên cứu đầy đủ về celecoxib ở phụ nữ mang thai. Tuy nhiên các nghiên cứu độc tính trên thai nhi thử với liều 150 mg/kg/ngày cho thấy tăng tỷ lệ

khuyết tật vách ngăn tâm thất và bất thường ở các xương sườn thai nhi. Vì vậy, chỉ nên dùng celecoxib cho phụ nữ mang thai khi lợi ích cao hơn nguy cơ có thể xảy ra đối với thai nhi. Đặc biệt, không dùng celecoxib ở 3 tháng cuối của thai kỳ, vì các chất ức chế tổng hợp prostaglandin có thể có tác dụng xấu trên hệ tim mạch của thai nhi.

- **Thời kỳ cho con bú:** Celecoxib được thải trừ qua sữa mẹ ở chuột nuôi con, nồng độ tương tự như trong huyết tương. Tuy nhiên ở người, vẫn chưa có bằng chứng thuốc có phân bố vào sữa mẹ hay không. Do celecoxib có thể có ADR nghiêm trọng ở trẻ nhỏ bú sữa mẹ, cần cân nhắc lợi/hại hoặc ngừng cho trẻ bú mẹ, hoặc ngừng dùng celecoxib cho mẹ.

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

Chưa có nghiên cứu về tác động của celecoxib trên khả năng lái xe và vận hành máy móc, nhưng dựa trên các đặc tính dược lực học và mô tả tổng quát về an toàn, có thể không có ảnh hưởng.

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC

Tổng quan:

- 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. Nên bắt đầu điều trị với liều bằng một nửa liều đề nghị (xem phần Liều lượng và Cách dùng và Dược động học - Chuyển hóa).
- Việc sử dụng đồng thời celecoxib với các chất ức chế CYP2C9 có thể dẫn đến việc tăng nồng độ celecoxib trong huyết tương. Vì vậy, có thể cần giảm liều celecoxib khi celecoxib được sử dụng đồng thời với các chất ức chế CYP2C9.
- Việc 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. Vì vậy, có thể cần tăng liều celecoxib khi celecoxib được sử dụng đồng thời với các chất cảm ứng CYP2C9.
- 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.

Với các thuốc cụ thể

- *Tương tác giữa celecoxib và warfarin hoặc các thuốc tương tự:* (Xem phần Thận trọng - Sử dụng đồng thời với thuốc chống đông máu đường uống).
- *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.
- *Aspirin:* Celecoxib không ảnh hưởng đến tác động kháng tiểu cầu của aspirin liều thấp (xem phần Thận trọng - Các tác động trên đường tiêu hóa). Vì không có tác động trên tiểu cầu, celecoxib không phải là chất thay thế cho aspirin trong điều trị dự phòng bệnh tim mạch.
- *Các thuốc chống tăng huyết áp bao gồm các chất ức chế men chuyển angiotensin (ACEI), chất đối kháng angiotensin II (còn được gọi là thuốc chặn thụ thể angiotensin, ARB), các thuốc lợi tiểu và các thuốc chặn beta:* Việc 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 chặn beta. Cần lưu ý tương tác này khi dùng đồng thời celecoxib với ACEI và/hoặc ARB, thuốc lợi tiểu và thuốc chặn beta.

Đối với bệnh nhân cao tuổi bị giảm thể dịch (bao gồm cả những người đang dùng thuốc lợi tiểu) hoặc bị tổn thương chức năng thận, việc dùng đồng thời thuốc NSAID, bao gồm thuốc ức chế chọn lọc COX-2, với thuốc ức chế men chuyển angiotensin, các chất đối kháng angiotensin II hoặc thuốc lợi tiểu có thể dẫn đến tổn hại chức năng thận bao gồm suy thận cấp tính. Các 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 nhiều nước và cần theo dõi về mặt lâm sàng, đánh giá chức năng thận khi bắt đầu điều trị kết hợp và đánh giá theo định kỳ sau đó.

- *Cyclosporin*: Do có tác dụng trên prostaglandin thận, các NSAID có thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc thận do cyclosporin.
- *Fluconazol và ketoconazol*: Dùng đồng thời fluconazol liều 200 mg, 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 (xem phần Liều lượng và Cách dùng). Ketoconazol, một chất ức chế CYP3A4, không có tác dụng ức chế chuyển hóa celecoxib đáng kể trên lâm sàng.
- *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 (xem phần Thận trọng - Sử dụng đồng thời với thuốc chống đông máu đường uống).
- *Thuốc lợi tiểu*: Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy trên một số bệnh nhân, NSAID có thể làm giảm tác dụng tăng thải natri qua nước tiểu của furosemid và thiazid bằng cách ức chế tổng hợp prostaglandin.
- *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.
- *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).
- *Các thuốc khác*: Chưa có báo cáo tương tác quan trọng nào về mặt lâm sàng giữa celecoxib và thuốc kháng acid (nhôm và magesi), omeprazol, glibenclamid (glyburid), phenytoin hoặc tolbutamid.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

- ADR của celecoxib ở liều thường dùng nói chung nhẹ và có liên quan chủ yếu đến đường tiêu hóa. ADR khiến phải ngừng dùng thuốc nhiều nhất gồm: Khó tiêu, đau bụng. Khoảng 7,1% người bệnh dùng celecoxib phải ngừng dùng thuốc vì ADR so với 6,1% người bệnh dùng placebo phải ngừng.
- *Thường gặp, ADR > 1/100*
Tiêu hóa: Đau bụng, ỉa chảy, khó tiêu, đầy hơi, buồn nôn.
Hô hấp: Viêm họng, viêm mũi, viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên.
TKTW: Mất ngủ, chóng mặt, đau đầu.
Tim mạch: Tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim.
Da: Nổi ban.
Chung: Đau lưng, các triệu chứng giống cúm, phù ngoại biên.
- *Hiếm gặp, ADR < 1/1000*:
Tim mạch: Ngất, suy tim sung huyết, rung thất, nghẽn mạch phổi, tai biến mạch máu não, hoại tử ngoại biên, viêm tĩnh mạch huyết khối, viêm mạch.
Tiêu hóa: Tắc ruột, thủng ruột, chảy máu đường tiêu hóa, viêm đại tràng chảy máu, thủng thực quản, viêm tụy, tắc ruột.
Gan mật: Bệnh sỏi mật, viêm gan, vàng da, suy gan.
Huyết học: Giảm lượng tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu không tái tạo, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu.
Chuyển hóa: Giảm glucose huyết.

TKTW: Mất điều hòa, hoang tưởng tự sát.

Thận: Suy thận cấp, viêm thận kẽ.

Da: Ban đỏ đa dạng, viêm da tróc, hội chứng Stevens-Johnson.

Chung: Nhiễm khuẩn, chết đột ngột, phản ứng kiểu phản vệ, phù mạch

- Nguy cơ huyết khối tim mạch (*xem thêm phần các trường hợp thận trọng khi dùng thuốc*)

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

Hướng dẫn cách xử trí ADR:

- Nếu có biểu hiện độc hại thận trong khi điều trị celecoxib, cần phải ngừng thuốc, thường chức năng thận sẽ trở về mức trước điều trị sau khi ngừng điều trị thuốc.
- Test gan có thể tăng (gấp 3 lần mức bình thường ở giới hạn cao). Sự tăng này có thể tiến triển, hoặc không thay đổi hoặc chỉ tạm thời trong một thời gian khi tiếp tục điều trị. Nhưng nếu có biểu hiện nặng của viêm gan (vàng da, biểu hiện suy gan...) phải ngừng ngay thuốc.
- Nói chung, khi dùng với liều thông thường và ngắn ngày, celecoxib dung nạp tốt.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

- **Quá liều:**

Quá liều các thuốc chống viêm không steroid có thể gây ngủ lịm, ngủ 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.

- **Xử trí:**

Điều trị quá liều thuốc chống viêm không steroid bao gồm điều trị triệu chứng và nâng đỡ; 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 – 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.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC, DƯỢC ĐỘNG HỌC

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: *Thuốc chống viêm không steroid ức chế chọn lọc COX-2.*

Mã ATC: *M01AH01.*

- Celecoxib là một thuốc chống viêm không steroid, ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (COX-2), có tác dụng chống viêm, giảm đau, hạ sốt. Cơ chế hoạt động của celecoxib là 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 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 enzym có hầu hết ở các mô, bạch cầu đơn thân to và tiểu cầu. COX-1 tham gia vào tạo cục máu đông (như thúc đẩy tiểu cầu ngưng tập) duy trì hàng rào niêm mạc 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 xuất huyết, viêm loét dạ dày, kéo dài thời gian chảy máu), nhưng có thể gây các tác dụng phụ ở thận tương tự các thuốc chống viêm không steroid khác.

- Celecoxib có thể làm tăng nguy cơ huyết khối mạch máu ở một số bệnh nhân vì thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin (một chất kháng huyết khối) và không tác động đến thromboxan A2 (một chất dễ gây huyết khối). Ngoài ra, celecoxib còn có thể ngăn chặn tăng sinh tế bào ung thư đại tràng và làm giảm kích thước polyp đại trực tràng.

Đặc tính dược động học:

- + **Hấp thu:** Celecoxib 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 - 2 giờ và làm tăng 10 – 20% AUC. Có thể dùng celecoxib khi ăn hoặc xa 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 nanogram/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 người bình thường.**
- + **Phân bố:** Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định khoảng 400 lít (khoảng 7,14 lít/kg) như vậy thuốc phân bố nhiều vào mô. Ở nồng độ điều trị trong huyết tương, 97% celecoxib gắn với protein huyết tương. Celecoxib có khả năng phân bố vào sữa mẹ.
- + **Chuyển hóa:** Celecoxib được chuyển hóa chủ yếu trong gan bởi isoenzym CYP₄₅₀ 2C9 thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính dược lý như các thuốc ức chế enzym COX-1 và COX-2.
- + **Thải trừ:** Nửa đời thải trừ trong huyết tương của celecoxib sau khi uống lúc đói 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 là 13,1 giờ và người suy gan là 11 giờ hoặc 13,1 giờ. Celecoxib thải trừ khoảng 27% trong nước tiểu và 57% trong phân, dưới 3% liều được thải trừ dưới dạng không thay đổi.

Ảnh hưởng của thức ăn: 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% (xem phần Liều lượng và Cách dùng).

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.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi: Ở người trên 65 tuổi, giá trị trung bình Cmax và AUC của celecoxib tăng lên 1,5 - 2 lần. Điều này chủ yếu liên quan đến cân nặng chứ không do thay đổi về tuổi tác, celecoxib có nồng độ cao hơn trên những bệnh nhân có cân nặng ít hơn, do đó cao hơn ở những người lớn tuổi có cân nặng trung bình thấp hơn những người trẻ. Do vậy, phụ nữ lớn tuổi có xu hướng có nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn đàn ông lớn tuổi. Nói chung không cần điều chỉnh liều. Tuy nhiên, với các bệnh nhân lớn tuổi có cân nặng dưới trung bình (< 50 kg), nên bắt đầu điều trị bằng liều đề nghị thấp nhất.

Chủng tộc: Một phân tích tổng hợp các nghiên cứu dược động học đã dự đoán AUC của celecoxib ở người da đen cao hơn khoảng 40% so với người da trắng. Nguyên nhân và ý nghĩa lâm sàng của vấn đề này vẫn chưa được biết.

Suy gan: Nồng độ trong huyết tương của celecoxib ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh Loại A) không có khác biệt đáng kể so với nồng độ ở nhóm đối chứng có tuổi và giới tính tương ứng. Trên các bệnh nhân suy gan vừa (Child-Pugh Loại B) nồng độ celecoxib trong huyết tương cao hơn khoảng 2 lần so với nhóm đối chứng tương ứng (xem phần Liều lượng và Cách dùng).

Suy thận: Trên các bệnh nhân tình nguyện cao tuổi bị giảm tốc độ lọc cầu thận (GFR) do tuổi (GFR trung bình > 65ml/phút/1,73m²) và các bệnh nhân bị suy thận mạn ổn định (GFR 35-60ml/phút/1,73m²), dược động học của celecoxib được so sánh với các bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Không có mối liên hệ đáng kể nào được tìm thấy giữa creatinin huyết thanh (hoặc hệ số thanh thải creatinin) và độ thanh thải celecoxib. Suy thận nặng không làm thay đổi độ

thanh thải celecoxib do đường thải trừ chính của thuốc là qua chuyển hóa tại gan thành dạng không hoạt tính.

Ảnh hưởng trên thận: Các vai trò liên quan của COX-1 và COX-2 trong sinh lý thận chưa được biết đầy đủ.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

- Hộp 3 vi (Alu – Alu) x 10 viên nang cứng.

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

Điều kiện bảo quản: Bảo quản nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C. Để thuốc ra khỏi tầm nhìn và tầm tay của trẻ em.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Công ty Cổ phần Dược APIMED

- Địa chỉ trụ sở: 263/9 Lý Thường Kiệt, Phường 15, Quận 11, thành phố Hồ Chí Minh.
- Địa chỉ nhà máy: Đường N1, cụm công nghiệp Phú Thạnh - Vĩnh Thanh, xã Vĩnh Thanh, huyện Nhơn Trạch, tỉnh Đồng Nai.

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HDSĐ THUỐC

.....



TUQ CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Thị Thu Thủy



Handwritten signature in blue ink at the bottom right corner.