https://nhathuocngocanh.com/

23324
20898

BS1 113287/96

Stand:	10/04/15		Seite 1 von 2
Artwork Development Illertissen			
553100 FS CBX 200 mg 30 K VNM KLEB			
without safety label		without micro text	
without varnish pattern			
ersetzt:	529010	PAR-2013-0016206	Format: 65 x 35 x 96 mm
Laetus:	1271		
Farben	PANTONE 354 C		Kontur
	PANTONE 072 C		Lackaussparung

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 20/02/17

Box of 3 blisters x 10 Hard capsules

Prescription medicine only

CELEBREX®
200mg
celecoxib

CAREFULLY READ THE LEAFLET BEFORE USE

Indications, Dosage, Contra-indications, Precautions:
See leaflet for full information

® Registered Trademark

Pfizer

Each Hard capsule contains celecoxib 200mg. Also contains lactose.
Mỗi viên nang cứng chứa 200 mg celecoxib. Viên nang có chứa lactose.

Do not store above 30°C
Bảo quản ở điều kiện không quá 30°C

Use as directed by your doctor.
Keep out of the reach of children.
Sử dụng theo chỉ dẫn của bác sỹ.
Để xa tầm tay trẻ em.

Expiry date is the 1st date of expiry month printed on carton.
Ngày hết hạn là ngày 01 của tháng hết hạn in trên bao bì

Batch No. (Số lô SX): xxxx
Mfg. Date (NSX): MM.YYYY
Exp. Date (HD): MM.YYYY

553100

Hộp 3 vỉ x 10 viên nang cứng

Thuốc bán theo đơn

CELEBREX®
200mg
celecoxib

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: Xin đọc tờ Hướng dẫn sử dụng

SĐK: xxxx
DNNK: xxxx

Pfizer

Manufactured by/ Sản xuất bởi:
Pfizer Pharmaceuticals LLC
Km 1.9, Road 689, Vega Baja
Puerto Rico 00693, Mỹ

Packed & released by/ Đóng gói và xuất xưởng bởi:
R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen, Đức

Xuất xứ: Đức

30 Hard capsules
CELEBREX®
200mg

https://nhathuocngocanh.com/

Stand:	29/04/15			
Artwork Development Illertissen				
553090 FO ALU 20/296 CBX 200 VNM				
ersetzt:	529000	PAR-2013-0016206	Format:	59 x 91 mm
Laetus:	n.a.			
Farben		PANTONE 354 C (100%)		Kontur
		PANTONE 354 C (50%)		Schwarz

Abschnittlinie
registration mark

236

59 | 59 | 59 | 59

7,5

BN:
CELEBREX®
200mg celecoxib
Each hard capsule contains:
Celecoxib 200 mg
Manufactured by:
Pfizer Pharmaceuticals LLC, USA
Packed & released by:
R-Pharm Germany GmbH, Germany
Pfizer
553090 Expiry:

91

5 x 2

4

296
Rollenbreite
web width

erscheint nicht im Druck.
contour does not appear in print

Maschinenzeichnung der Fa. Uhlmann
Zchng.Nr.: 79100634-03

Ablaufrichtung
unwind direction

553090.indd 1 29.04.15 10:55

https://nhathuocngocanh.com/

20898

113/96

PFIZER (THAILAND) LIMITED THAI LAN
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

LPD Title : Celecoxib
LPD Date: Jul 12, 2016
Country: Vietnam
Reference CDS : version 16.0 Reference CDS Date :25 Feb 2015

CELEBREX®

Rx

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Không dùng quá liều chỉ định.
Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.
Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.
Để xa tầm tay trẻ em.

1. TÊN SẢN PHẨM

CELEBREX®

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH LƯỢNG VÀ ĐỊNH TÍNH

Mỗi viên nang 200 mg chứa 200mg celecoxib.

3. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nang cứng dùng đường uống.

Viên nang 200 mg màu trắng đục, có 2 đai màu vàng, in 7767 và 200.

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1. Chỉ định điều trị

- Điều trị triệu chứng của thoái hóa khớp (OA) và viêm khớp dạng thấp (RA).
- Giảm nhẹ các dấu hiệu và triệu chứng của viêm khớp tự phát thiếu niên (JIA) ở bệnh nhân 2 tuổi trở lên cân nặng tối thiểu 10 kg
- Giảm nhẹ các dấu hiệu và triệu chứng của viêm cột sống dính khớp
- Kiểm soát đau cấp tính
- Điều trị thống kinh nguyên phát.

4.2. Liều dùng và cách dùng

Viên nang Celecoxib, với liều dùng đến 200 mg x 2 lần/ngày có thể dùng cùng thức ăn hoặc không.

Do 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 thể.

https://nhathuocngocanh.com/

Người lớn:

Điều trị triệu chứng trong thoái hóa khớp (OA): liều khuyến nghị của celecoxib là 200 mg dùng liều đơn hoặc 100 mg, 2 lần mỗi ngày.

Điều trị triệu chứng trong viêm khớp dạng thấp (RA): liều khuyến nghị của celecoxib là 100 mg hoặc 200 mg 2 lần mỗi ngày.

Viêm cột sống dính khớp (AS): liều khuyến nghị của celecoxib là 200 mg dùng liều đơn hoặc 100 mg 2 lần mỗi ngày. Một số bệnh nhân có thể tốt hơn nếu dùng tổng liều mỗi ngày 400 mg.

Kiểm soát đau cấp tính: liều khởi đầu theo khuyến cáo của celecoxib là 400 mg, dùng thêm một liều 200 mg trong ngày đầu tiên nếu cần thiết. Trong các ngày tiếp theo, liều khuyến nghị là 200 mg 2 lần mỗi ngày khi cần.

Điều trị đau bụng kinh nguyên phát: liều khởi đầu theo khuyến cáo của celecoxib là 400 mg, dùng thêm một liều 200 mg trong ngày đầu tiên nếu cần thiết. Trong các ngày tiếp theo, liều khuyến nghị là 200 mg 2 lần mỗi ngày khi cần.

Những người có chuyển hóa kém CYP2C9: Những bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ chuyển hóa kém qua CYP2C9 dựa trên tiền sử/ kinh nghiệm với các cơ chất khác của CYP2C9 cần thận trọng khi dùng celecoxib. Bắt đầu điều trị với liều bằng ½ liều khuyến nghị thấp nhất. (Xem phần **4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác** và **5.2:** Chuyển hóa).

Người cao tuổi

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

Trẻ em

Viêm khớp tự phát thiếu niên (JIA)

Bệnh nhân nhi (2 tuổi trở lên)	**Liều lượng**
≥10 kg đến ≤25 kg	Viên nang 50 mg, hai lần mỗi ngày
>25 kg	Viên nang 100 mg, hai lần mỗi ngày

Celecoxib đã được nghiên cứu ở các bệnh nhân viêm khớp tự phát thiếu niên từ 2 đến 17 tuổi. Tính an toàn và hiệu quả của celecoxib ở trẻ em chưa được nghiên cứu trong thời gian trên 6 tháng hoặc ở bệnh nhân có cân nặng dưới 10 kg (22 lbs) hoặc ở bệnh nhân với biểu hiện phát bệnh toàn thân. (Xem phần **5.1 Nghiên cứu lâm sàng**).

Cách dùng

Với bệnh nhân khó nuốt viên nang, có thể cho lượng thuốc trong viên vào nước 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/35°F-45°F). Không được bảo quản trong tủ lạnh lượng thuốc đã trộn với chuối nghiền nát và phải uống ngay.

https://nhathuocngocanh.com/

Suy gan: Không cần điều chỉnh liều với các bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh nhóm A). Dùng celecoxib theonửa liều khuyến nghị cho các bệnh nhân viêm khớp hoặc bị đau trong suy gan vừa (Child-Pugh nhóm B).

Chưa có các nghiên cứu trên các bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh nhóm C). (Xem phần **4.4** *Tác động trên gan*).

Suy thận: Không cần chỉnh liều với các bệnh nhân suy thận vừa và nhẹ. Chưa có các nghiên cứu lâm sàng trên các bệnh nhân suy thận nặng (xem phần 4.4 *Tác động trên thận*).

Dùng kết hợp với fluconazol: Nên dùng celecoxib với nửa liều khuyến nghị 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 (xem phần **4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**).

4.3. Chống chỉ định

Celecoxib chống chỉ định đối với:

- 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 có tiền sử hen, mề đay hoặc có các phản ứng kiểu dị ứng sau khi dùng acid acetylsalicylic (ASA [aspirin]) hoặc các thuốc kháng viêm không steroid khác (các NSAID), bao gồm các thuốc ức chế đặc hiệu cyclooxygenase-2 (COX-2) khác.
- Điều trị đau trong phẫu thuật ghép mạch động mạch vành nhân tạo (CABG) (xem phần **4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**).

4.4. Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Tác dụng 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, là những biến cố có thể gây tử vong. Tất cả các NSAID có thể có chung nguy cơ này. Nguycơ 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 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 và trong thời gian ngắn nhất có thể. Thầy thuốc và bệnh nhân cần cảnh giác với sự tiến triển của các biến cố 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 xử lý khi chúng xảy ra (xem phần **5.1 Đặc tính dược lực học**).

Hai thử nghiệm lâm sàng lớn, có đối chứng cho thấy có sự tăng tỷ lệ nhồi máu cơ tim và đột quỵ khi sử dụng một NSAID khác tác động chọn lọc trên COX-2 để điều trị đau trong 10-14 ngày đầu sau khi phẫu thuật ghép mạch động mạch vành nhân tạo (CABG) (xem phần **4.3 Chống chỉ định**).

https://nhathuocngocanh.com/

Celecoxib không phải là 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, do đó không nên ngừng các trị liệu kháng tiểu cầu (ví dụ acid acetylsalicylic) khi đang dùng celecoxib.

Tăng huyết áp: Cũng như tất cả các NSAID khác, celecoxib có thể làm khởi phát cơn tăng huyết áp hoặc làm nặng thêm tình trạng tăng huyết áp vốn có, cả hai yếu tố này đều có thể làm tăng nguy cơ xảy ra các biến cố tim mạch. Cần 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.

Ứ dịch và phù: Cũng giống như các thuốc có tác dụng ức chế sự tổng hợp prostaglandin, phù nề và ứ dịch đã được quan sát trên một số bệnh nhân đang dùng celecoxib. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ các bệnh nhân bị suy tim sung huyết hoặc tăng huyết áp từ trước. Nên thận trọng khi dùng celecoxib trên bệnh nhân đã bị tổn thương chức năng tim, phù hoặc các tình trạng khác có thể bị trầm trọng hơn do ứ dịch và phù nề, bao gồm những bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu hoặc có nguy cơ giảm thể tích máu.

Tác dụng trên đường tiêu hóa

Thủng, loét hoặc chảy máu đường tiêu hóa trên và dưới đã xảy ra với các bệnh nhân dùng celecoxib. Những bệnh nhân có nguy cơ gặp phải những biến chứng đường tiêu hóa này khi dùng các thuốc NSAID hầu hết là người cao tuổi, bệnh nhân bị các bệnh tim mạch, bệnh nhân đang dùng aspirin, các glucocorticoid, hoặc các NSAID khác, bệnh nhân sử dụng rượu, 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 chứng tiêu hóa có liên quan đến celecoxib xảy ra ở người cao tuổi hoặc các bệnh nhân có thể chất yếu.

Tác dụng trên thận

Các NSAID bao gồm celecoxib có thể gây độc cho thận. Các thử nghiệm lâm sàng đã chỉ ra celecoxib có các tác dụng trên thận tương tự như các NSAID khác. 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 cho những bệnh nhân này khi điều trị bằng celecoxib.

Cần thận trọng khi bắt đầu điều trị cho bệnh nhân mất nước. Trước tiên cần 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 điều trị bằng celecoxib (xem phần **4.2 Liều dùng và cách dùng**).

Phản ứng dạng phản vệ

Cũng như các thuốc NSAID nói chung, các phản ứng dạng phản vệ có xảy ra ở các bệnh nhân dùng celecoxib (xem phần **4.3 Chống chỉ định**).

Các phản ứng nghiêm trọng trên da

Các phản ứng nghiêm trọng trên da, một số có thể dẫn đến tử vong, bao gồm viêm da tróc vẩy, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc, đã được báo cáo nhưng rất hiếm gặp trong việc sử dụng celecoxib. Bệnh nhân thường có nguy cơ cao với các biến cố

https://nhathuocngocanh.com/

này trong giai đoạn sớm của quá trình điều trị, hầu hết các trường hợp này xảy ra chủ yếu trong tháng điều trị đầu tiên. Cần ngưng dùng celecoxib ngay khi xuất hiện mẩn đỏ da, tổn thương niêm mạc hoặc bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào.

Tác dụng trên gan

Chưa có nghiên cứu trên các bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh nhóm C). Không sử dụng celecoxib trên bệnh nhân suy gan nặng. Cần thận trọng khi sử dụng celecoxib trên bệnh nhân suy gan vừa (Child-Pugh nhóm B) và nên bắt đầu với liều bằng nửa liều khuyến cáo (xem phần **4.2 Liều dùng và cách dùng**).

Rất ít các phản ứng nghiêm trọng trên gan, bao gồm viêm gan bùng phát (một số trường hợp dẫn đến 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 sử dụng 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 tiến triển trầm trọng các phản ứng trên gan trong quá trình điều trị với celecoxib.

Sử dụng với các thuốc chống đông máu đường uống

Việc sử dụng đồng thời các NSAID với các thuốc chống đông máu đường uống làm tăng nguy cơ chảy máu và cần phải thận trọng khi sử dụng. Các thuốc chống đông máu đường uống bao gồm nhóm warfarin/coumarin và các thuốc chống đông máu đường uống mới (như apixapan, dabigatran và rivaroxaban). Đã có báo cáo về trường hợp chảy máu nghiêm trọng trên các bệnh nhân đang dùng đồng thời 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), cần theo dõi tác dụng chống đông/thời gian prothrombin ở những bệnh nhân đang sử dụng thuốc chống đông máu nhóm warfarin/coumarin sau khi bắt đầu điều trị cùng với celecoxib hoặc hiệu chỉnh liều của các thuốc này (xem phần **4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**).

Viêm khớp tự phát thiếu niên khởi phát toàn thân

Cần thận trọng khi dùng các thuốc NSAID bao gồm celecoxib ở bệnh nhân bị viêm khớp tự phát thiếu niên khởi phát toàn thân, do nguy cơ đông máu nội mạch lan tỏa. Bệnh nhân bị viêm khớp tự phát thiếu niên khởi phát toàn thân khi dùng celecoxib phải được theo dõi xem có phát triển các xét nghiệm đông máu bất thường hay không.

Tổng quan

Với tác dụng chống 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 thuốc NSAID không phải aspirin.

Sự ức chế CYP 2D6

Celecoxib là chất ức chế CYP2D6 ở mức độ vừa. Đối với những thuốc được chuyển hoá qua CYP2D6, cần phải giảm liều của các thuốc này khi bắt đầu sử dụng cùng với celecoxib hoặc tăng liều của các thuốc này khi dừng sử dụng celecoxib (xem phần **4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**).

4.5. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Tổng quan

https://nhathuocngocanh.com/

Celecoxib chủ yếu chuyển hóa qua cytocrom P450 (CYP) 2C9 tại gan. Cần thận trọng khi dùng celecoxib trên bệnh nhân đã hoặc nghi ngờ chuyển hóa kém qua CYP2C9 dựa trên tiền sử với các cơ chất của CYP2C9 khác vì các bệnh nhân này có thể có nồng độ celecoxib trong huyết tương tăng cao bất thường do giảm độ thanh thải chuyển hóa. Nên bắt đầu điều trị với liều bằng một nửa liều khuyến cáo thấp nhất (xem phần **4.2 Liều dùng và cách dùng** và **5.2** Chuyển hóa).

Việc dùng đồng thời celecoxib với các chất ức chế CYP2C9 làm tăng nồng độ của celecoxib trong huyết tương. Do đó, cần phải giảm liều celecoxib khi dùng đồng thời với chất ức chế CYP2C9.

Việc dùng đồng thời celecoxib với các chất cảm ứng CYP2C9 như rifampicin, carbamazepin và barbiturat làm giảm nồng độ của celecoxib trong huyết tương. Do đó, cần phải tăng liều celecoxib khi dùng đồng thời với chất cảm ứng CYP2C9.

Nghiên cứu dược động học lâm sàng và các nghiên cứu *in vitro* cho thấy mặc dù celecoxib không phải là cơ chất nhưng lại là chất ức chế CYP2D6. Do đó có thể có tương tác thuốc *in vivo* với các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6.

Với các thuốc cụ thể

Tương tác giữa celecoxib và warfarin hoặc các thuốc tương tự: (xem phần **4.4** *Sử dụng với các thuốc chống đông máu đường uống*).

Lithium: Ở các 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 bắt đầu hoặc ngừng sử dụng đồng thời với celecoxib.

Aspirin: Celecoxib không ảnh hưởng đến tác dụng kháng tiểu cầu của aspirin liều thấp (xem phần **4.4**: *Tác dụng trên hệ tiêu hóa*). Vì không có tác dụng 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 thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACEI) và chất đối kháng angiotensin II (được biết đến là thuốc ức chế thụ thể angiotensin, ARB), các thuốc lợi tiểu và các thuốc chẹn thụ thể beta: Việc ức chế prostaglandin có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACEI) và/hoặc thuốc đối kháng angiotensin II, các thuốc lợi tiểu và các thuốc chẹn thụ thể beta. Cần lưu ý các tương tác này khi dùng đồng thời celecoxib và thuốc ức chế men chuyển angiotensin ACEI và/hoặc các thuốc đối kháng angiotensin II, các thuốc lợi tiểu và các thuốc chẹn thụ thể beta.

Ở các bệnh nhân cao tuổi, người bị giảm thể dịch (kể cả đang dùng thuốc lợi tiểu) hoặc bị tổn thương chức năng thận, việc dùng đồng thời các NSAID, bao gồm thuốc ức chế chọn lọc COX-2, với thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACEI), thuốc đối kháng angiotensin II hoặc các thuốc lợi tiểu có thể dẫn đến tổn hại chức năng thận bao gồm cả suy thận cấp tính. Các tác dụng này thường là có thể phục hồi. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời celecoxib với các thuốc này. Bệnh nhân cần được bù đủ thể dịch và theo dõi chức năng thận khi bắt đầu phác đồ sử dụng phối hợp cũng như kiểm soát định kỳ sau đó.

Kết quả từ nghiên cứu lisinopril: Trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 28 ngày trên các bệnh nhân tăng huyết áp giai đoạn I và II đối chứng bằng lisinopril, việc sử dụng celecoxib 200mg 2 lần/ngày không làm tăng huyết áp tâm thu và tâm trương khi so sánh

https://nhathuocngocanh.com/

với nhóm chứng sử dụng giả dược trong quá trình kiểm soát huyết áp 24 giờ. Trong nhóm bệnh nhân sử dụng đồng thời với celecoxib 200mg ngày 2 lần, 48% số bệnh nhân không đáp ứng với lisinopril trong lần thăm khám cuối cùng (nghĩa là huyết áp tâm trương lớn hơn 90 mmHg hoặc huyết áp tâm trương tăng hơn 10% so với thời điểm ban đầu), đối với nhóm sử dụng giả dược con số này là 27 %. Sự khác biệt này có nghĩa về mặt thống kê.

Cyclosporin: Vì các NSAID có tác dụng lên các prostagladin ở thận, các thuốc này có thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc thận do cyclosporin.

Fluconazol và ketoconazol: Dùng đồng thời fluconazol liều 200mg, 1 lần/ngày làm tăng gấp đôi nồng độ celecoxib trong huyết tương do fluconazol có tác động ức chế men chuyển hóa celecoxib CYP P450 2C9. Nên bắt đầu sử dụng celecoxib với liều bằng nửa liều khuyến nghị trên các bệnh nhân đang dùng thuốc có tác dụng ức chế CYP2C9 như fluconazol (xem phần **4.2 Liều dùng 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: Việc sử dụng đồng thời celecoxib 200mg ngày 2 lần làm tăng lần lượt 2,6 lần và 1,5 lần nồng độ của dextromethorphan và metoprolol trong huyết tương (các cơ chất của CYP2D6). Điều này là do celecoxib ức chế chuyển hoá của các cơ chất của CYP2D6. Do đó, cần phải giảm liều các thuốc là cơ chất của CYP2D6 khi bắt đầu sử dụng celecoxib đồng thời và cần phải tăng liều các thuốc này khi ngừng sử dụng celecoxib (xem phần **4.4** Sử dụng với các thuốc chống đông máu đường uống).

Thuốc lợi tiểu: Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy rằng 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 ở thận.

Methotrexat: Không có các tương tác lâm sàng và dược động học quan trọng giữa celecoxib và methotrexat trong nghiên cứu lâm sàng giữa hai thuốc này.

Các thuốc tránh thai đường uống: Trong một nghiên cứu tương tác, celecoxib không có tác dụng 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 magiê), omeprazol, glibenclamid (glyburid), phenytoin hoặc tolbutamid.

4.6. Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và thời kỳ cho con bú

Khả năng sinh sản

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

Phụ nữ có thai

Không có nghiên cứu trên phụ nữ có thai. Một số nghiên cứu trên động vật cho thấy có độc tính trên sinh sản (xem phần **5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng**). Chưa có các dữ liệu tương đương trên người.

https://nhathuocngocanh.com/

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, nên tránh sử dụng celecoxib trong quý 3 của thai kỳ.

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

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

Phụ nữ cho con bú

Các nghiên cứu trên chuột cống cho thấy celecoxib được bài tiết qua sữa với nồng độ tương đương với nồng độ trong huyết tương. Ở phụ nữ cho con bú dùng celecoxib, rất ít celecoxib được chuyển vào trong sữa. Vì những tác dụng không mong muốn tiềm tàng của celecoxib trên trẻ đang bú mẹ, tùy theo lợi ích mong muốn của thuốc đối với người mẹ, nên cân nhắc ngừng thuốc hay ngừng cho con bú.

4.7 Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng 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 tính an toàn của thuốc, có thể coi là thuốc không có ảnh hưởng.

4.8. Tác dụng không mong muốn

Thử nghiệm lâm sàng

1) Các tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR) trong bảng 1 dưới đây được xác định với tỉ lệ lớn hơn 0,01% trong nhóm sử dụng celecoxib và cao hơn so với nhóm sử dụng giả dược trong 12 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược và/hoặc với thuốc thật trong tối đa 12 tuần điều trị, với liều dùng hàng ngày từ 100 mg đến 800 mg ở người lớn. Tần suất của các tác dụng không mong muốn trong bảng 1 được cập nhật dựa trên khảo sát gần đây của 89 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng của 38.102 bệnh nhân sử dụng celecoxib. Tần suất của các tác dụng không mong muốn này được định nghĩa như sau: rất thường gặp (≥ 10%), thường gặp (≥ 1% và < 10%), không thường gặp (≥ 0,1% và < 1%), hiếm gặp (≥0,01% và <0,1%) và rất hiếm gặp (< 0,01%). Các tác dụng không mong muốn ở bảng 1 được liệt kê theo hệ cơ quan và xếp thứ tự giảm dần theo tần suất.

https://nhathuocngocanh.com/

Bảng 1. Tác dụng không mong muốn của thuốc từ 12 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược và/hoặc với hoạt chất và tần suất các tác dụng không mong muốn từ 89 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng liên quan đến sự đau và viêm với liều dùng hàng ngày từ 25 mg – 800 mg ở đối tượng người lớn	
Hệ cơ quan Tần suất	**Tác dụng không mong muốn**
Nhiễm trùng, nhiễm ký sinh trùng	
Thường gặp	Viêm phế quản, viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, nhiễm khuẩn đường tiết niệu
Không thường gặp	Viêm họng, viêm mũi
Rối loạn hệ máu và hệ bạch huyết	
Không thường gặp	Thiếu máu
Hiếm gặp	Giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	
Không thường gặp	Quá mẫn
Rối loạn tâm thần	
Thường gặp	Mất ngủ
Không thường gặp	Lo lắng
Hiếm gặp	Trạng thái lú lẫn
Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Chóng mặt
Không thường gặp	Tăng trương lực cơ, buồn ngủ
Rối loạn mắt	
Không thường gặp	Nhìn mờ
Rối loạn tai và tai trong	
Không thường gặp	Ù tai
Rối loạn tim	
Không thường gặp	Tim đập nhanh
Hiếm gặp	Suy tim sung huyết, loạn nhịp, nhịp tim nhanh
Rối loạn mạch	
Thường gặp	Tăng huyết áp (bao gồm tăng huyết áp tiến triển)
Hiếm gặp	Đỏ mặt
Rối loạn hô hấp, vùng ngực và trung thất	
Thường gặp	Ho
Rối loạn tiêu hóa	
Thường gặp	Nôn, đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, đầy bụng
Không thường gặp	Loét dạ dày, các vấn đề về răng
Hiếm gặp	Loét tá tràng, loét thực quản
Rất hiếm gặp	Thủng ruột, viêm tuỵ
Rối loạn gan mật	

https://nhathuocngocanh.com/

Bảng 1. Tác dụng không mong muốn của thuốc từ 12 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược và/hoặc với hoạt chất và tần suất các tác dụng không mong muốn từ 89 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng liên quan đến sự đau và viêm với liều dùng hàng ngày từ 25 mg – 800 mg ở đối tượng người lớn	
Hệ cơ quan Tần suất	**Tác dụng không mong muốn**
Không thường gặp	Tăng men gan (bao gồm tăng enzym Alanin aminotransferase và Aspartat aminotransferase)
Rối loạn da và mô dưới da	
Thường gặp	Ngứa (bao gồm ngứa toàn thân), phát ban
Không thường gặp	Mề đay, bầm máu
Hiếm gặp	Phù mạch, rụng tóc
Rất hiếm gặp	Viêm da bọng nước
Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc	
Thường gặp	Phù ngoại biên
Không thường gặp	Phù mặt, bệnh giả cúm
Tổn thương, nhiễm độc và tình trạng do thủ thuật gây ra	
Không thường gặp	Tổn thương

Các tác dụng không mong muốn của thuốc* thêm vào trong Bảng 2 dưới đây được xác định với tỉ lệ lớn hơn giả dược trong các nghiên cứu phòng ngừa polyp kéo dài tối đa 3 năm với liều dùng hàng ngày từ 400 mg đến 800 mg (xem phần **5.1** *An toàn trên tim mạch – Thử nghiệm dài hạn trên bệnh nhân bị polyp u tuyến rải rác*). Các tần suất của tác dụng không mong muốn trong bảng 2 được quyết định dựa trên những nghiên cứu phòng polyp trong thời gian dài và được định nghĩa như sau: rất thường gặp (≥ 10%), thường gặp (≥ 1% và < 10%), không thường gặp (≥ 0,1% và <1%). Các tác dụng không mong muốn trong bảng 2 được liệt kê theo hệ cơ quan và xếp thứ tự giảm dần theo tần suất.

Bảng 2. Các tác dụng không mong muốn trong các nghiên cứu phòng ngừa polyp trong thời gian tối đa 3 năm với liều dùng hàng ngày từ 400 mg - 800 mg	
Hệ cơ quan Tần suất	**Tác dụng không mong muốn**
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh	
Thường gặp	Nhiễm khuẩn tai, nhiễm nấm**
Không thường gặp	Nhiễm *Helicobacter*, *Herpes zoster*, viêm quầng, nhiễm khuẩn vết thương, viêm lợi, viêm tai trong, nhiễm khuẩn
Khối u lành tính, ác tính và chưa phân loại	
Không thường gặp	U mỡ
Rối loạn tâm thần	

https://nhathuocngocanh.com/

Bảng 2. Các tác dụng không mong muốn trong các nghiên cứu phòng ngừa polyp trong thời gian tối đa 3 năm với liều dùng hàng ngày từ 400 mg - 800 mg	
Hệ cơ quan Tần suất	**Tác dụng không mong muốn**
Không thường gặp	Rối loạn giấc ngủ
Rối loạn hệ thần kinh	
Không thường gặp	Nhồi máu não
Rối loạn mắt	
Không thường gặp	Xuất huyết kết mạc, đốm đen bay trước mắt
Rối loạn tai và tai trong	
Không thường gặp	Giảm thính lực
Rối loạn tim	
Thường gặp	Nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực
Không thường gặp	Đau thắt ngực thể không ổn định, thiếu năng van động mạch, vữa xơ động mạch vành, nhịp tim chậm xoang, phì đại tâm thất
Rối loạn mạch	
Rất thường gặp	Tăng huyết áp*
Không thường gặp	Huyết khối tĩnh mạch sâu, tụ máu
Rối loạn hô hấp, vùng ngực và trung thất	
Thường gặp	Khó thở
Không thường gặp	Khó phát âm
Rối loạn tiêu hóa	
Rất thường gặp	Tiêu chảy*
Thường gặp	Buồn nôn*, khó nuốt, hội chứng ruột kích thích, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, buồn nôn, bệnh túi thừa
Không thường gặp	Trĩ xuất huyết, nhu động ruột thường xuyên, loét miệng, viêm dạ dày
Rối loạn gan mật	
Hiếm gặp	Tăng men gan (bao gồm tăng enzym Alanin aminotransferase và Aspartat aminotransferase)
Rối loạn da và mô dưới da	
Không thường gặp	Viêm da dị ứng
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Thường gặp	Co thắt cơ
Không thường gặp	Nang hoạt dịch
Rối loạn thận và tiết niệu	
Thường gặp	Bệnh sỏi thận
Không thường gặp	Đi tiểu đêm
Rối loạn tuyến vú và hệ sinh sản	
Thường gặp	Xuất huyết âm đạo, viêm tiền liệt tuyến, tăng sản tiền liệt tuyến lành tính

https://nhathuocngocanh.com/

Bảng 2. Các tác dụng không mong muốn trong các nghiên cứu phòng ngừa polyp trong thời gian tối đa 3 năm với liều dùng hàng ngày từ 400 mg - 800 mg	
Hệ cơ quan Tần suất	**Tác dụng không mong muốn**
Không thường gặp	Nang buồng trứng, các triệu chứng tắt kinh, căng ngực, thống kinh
Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc	
Không thường gặp	Phù
Các xét nghiệm	
Thường gặp	Tăng creatinin máu, tăng kháng nguyên đặc hiệu tiền liệt tuyến, tăng cân
Không thường gặp	Tăng kali máu, tăng natri máu, giảm testosteron máu, giảm tỷ lệ hồng cầu, tăng hemoglobin
Tổn thương, nhiễm độc và các biến chứng do thủ thuật gây ra	
Không thường gặp	Gãy chân, gãy chi dưới, gãy xương, viêm mỏm gò xương, đứt gân

* *Tăng huyết áp, nôn, tiêu chảy và tăng enzym gan được liệt kê trong Bảng 2 vì có tần suất cao hơn trong những nghiên cứu này, kéo dài tới 3 năm, so với Bảng 1 bao gồm những tác dụng không mong muốn từ các nghiên cứu chỉ kéo dài 12 tuần.*

** *Chủ yếu là nhiễm nấm tại chỗ.*

Bệnh nhân nhi

Nói chung, các tác dụng không mong muốn quan sát thấy trong nghiên cứu then chốt ở trẻ em tương tự như những phản ứng gặp trong nghiên cứu viêm khớp ở người lớn (xem bảng 1 và phần **5.1**, Viêm khớp tự phát thiếu niên). Thêm vào đó, sau đây là những tác dụng không mong muốn không được liệt kê trong bảng 1 do các nghiên cứu viên quan sát thấy và có thể liên quan đến celecoxib: đau đầu (11,3%, rất thường gặp), tiểu ra máu (0,6%, ít gặp) và cơn hen [1 bệnh nhân đã bị hen có kiểm soát ở thời điểm ban đầu] (0,6%, ít gặp). So sánh với naproxen, celecoxib với liều 3 và 6mg/kg dùng 2 lần/ngày không có ảnh hưởng có hại lên sự phát triển và trưởng thành trong thời gian nghiên cứu mù đôi 12 tuần.

Tác dụng không mong muốn được báo cáo sau khi lưu hành

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo trong quá trình lưu hành được cung cấp dưới đây:

Mặc dù những tác dụng không muốn này được xác định thông qua quá trình lưu hành, tần suất của chúng vẫn được đánh giá tham khảo từ các thử nghiệm lâm sàng. Như ở trên, tần suất của các tác dụng không mong muốn này dựa trên khảo sát của các thử nghiệm lâm sàng trên 38.102 bệnh nhân sử dụng celecoxib. Tần suất của các tác dụng không mong muốn này được định nghĩa như sau: rất thường xuyên (≥ 10%) , thường gặp (≥ 1% và < 10%), không thường gặp (≥0,1% và < 1%), hiếm gặp (≥0,01% và <0,1%), rất hiếm gặp (<0,01%), không được biết (không thể dự đoán từ dữ liệu hiện có).

Rối loạn hệ miễn dịch: Rất hiếm gặp: Các phản ứng dạng phản vệ

https://nhathuocngocanh.com/

Rối loạn tâm thần: Hiếm gặp: ảo giác

Rối loạn hệ thần kinh: Rất hiếm gặp: xuất huyết não, viêm màng não vô khuẩn, mất vị giác, mất khứu giác

Rối loạn mắt: Ít gặp: viêm kết mạc

Rối loạn mạch: Rất hiếm gặp: viêm mạch

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: Hiếm gặp: nghẽn mạch phổi, viêm phổi

Rối loạn tiêu hóa: Hiếm gặp: xuất huyết tiêu hóa

Rối loạn gan mật: Hiếm gặp: viêm gan; Rất hiếm gặp: suy gan, viêm gan bùng phát, hoại tử gan (xem phần **4.4** *Tác dụng trên gan*), ứ mật, viêm gan tắc mật, bệnh vàng da

Rối loạn da và mô dưới da: Hiếm gặp: phản ứng nhạy cảm với ánh sáng; Rất hiếm gặp: 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.

Rối loạn thận và tiết niệu: Hiếm gặp: suy thận cấp (xem phần **4.4** *Tác dụng trên thận*), hạ natri máu; Rất hiếm gặp: viêm thận kẽ, hội chứng thận hư, viêm cầu thận tổn thương tối thiểu.

Rối loạn tuyến vú và hệ sinh sản: Hiếm gặp: rối loạn kinh nguyệt; Không được biết[†]: rối loạn khả năng sinh sản ở phụ nữ (xem phần **4.6 Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú**)

Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc: Ít gặp: đau ngực

[†]Phụ nữ dự định có thai bị loại ra khỏi các thử nghiệm này, do đó việc tham khảo dữ liệu lâm sàng về tần suất cho các tác dụng không muốn này là không phù hợp.

4.9. Quá liều

Kinh nghiệm lâm sàng về tình trạng quá liều còn hạn chế. Dùng liều đơn lên tới 1200 mg hoặc đa liều (2 lần/ngày) với tổng liều 1200mg ở người khỏe mạnh không cho thấy tác dụng không mong muốn nào có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Trong trường hợp nghi ngờ quá liều, nên có các biện pháp hỗ trợ về y tế thích hợp. Thẩm phân không phải là biện pháp hiệu quả để loại bỏ thuốc vì thuốc liên kết mạnh với protein.

5. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC

5.1 Các đặc tính dược lực học

Nhóm trị liệu: Các coxib M01AH01.

Cơ chế tác dụng của celecoxib là ức chế sự tổng hợp prostaglandin ban đầu thông qua việc ức chế enzym cyclooxygenase-2 (COX-2). Ở nồng độ điều trị trên người, celecoxib không ức chế enzym cyclooxygenase-1 (COX-1). COX-2 được tạo ra nhằm đáp ứng với tác nhân gây viêm. Điều này dẫn đến việc tổng hợp và tích lũy các prostanoid gây viêm, đặc biệt là prostaglandin E2, gây viêm, phù nề và đau. Celecoxib có tác động như chất kháng viêm, giảm đau và hạ nhiệt trên các loài động vật do ngăn cản quá trình sản xuất

https://nhathuocngocanh.com/

các prostanoid gây viêm thông qua ức chế COX-2. Trong u ruột kết ở các loài động vật, celecoxib giảm tỷ lệ mới mắc và sự nhân lên của các khối u.

Các nghiên cứu *in vivo* và *ex vivo* cho thấy celecoxib có ái lực rất thấp với enzym COX-1. Vì vậy, ở liều điều trị, celecoxib không có tác dụng trên các prostanoid được tổng hợp nhờ hoạt hóa COX-1, do đó, không ảnh hưởng tới các quá trình sinh lý bình thường liên quan đến COX-1 ở các mô, đặc biệt với dạ dày, ruột và tiểu cầu.

Nghiên cứu lâm sàng

Thoái hóa khớp (OA): Celecoxib đã chứng minh có khả năng làm giảm đau khớp rõ rệt so với giả dược. Celecoxib được đánh giá trong điều trị các dấu hiệu và triệu chứng của thoái hóa khớp gối và hông trên khoảng 4200 bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng có đối chứng bằng giả dược và với hoạt chất khác trong thời gian tối đa 12 tuần. Ở bệnh nhân thoái hóa khớp, điều trị bằng celecoxib 100 mg hai lần mỗi ngày hoặc 200 mg một lần mỗi ngày giúp cải thiện chỉ số thoái hóa khớp WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities), là chỉ số tổng hợp các đại lượng đo lường về đau, cứng khớp và chức năng trong thoái hóa khớp. Trong ba nghiên cứu kéo dài 12 tuần về đau kèm theo bùng phát thoái hóa khớp, celecoxib liều dùng 100 mg hai lần mỗi ngày hoặc 200 mg hai lần mỗi ngày giúp giảm rõ rệt cơn đau trong vòng 24-48 giờ sau liều dùng khởi đầu. Ở liều dùng 100 mg hai lần mỗi ngày hoặc 200 mg hai lần mỗi ngày, hiệu quả của celecoxib tương tự như hiệu quả của naproxen 500 mg hai lần mỗi ngày. Liều dùng 200 mg hai lần mỗi ngày không mang lại thêm lợi ích nào so với liều 100 mg hai lần mỗi ngày. Liều dùng mỗi ngày tổng cộng 200 mg đã cho thấy có hiệu quả như nhau, dù dùng 100 mg hai lần mỗi ngày hay 200 mg một lần mỗi ngày.

Viêm khớp dạng thấp (RA): Celecoxib đã được chứng minh có khả năng làm giảm rõ rệt tình trạng nhức/đau khớp và sưng khớp so với giả dược. Celecoxib được đánh giá để điều trị các dấu hiệu và triệu chứng của viêm khớp dạng thấp (RA) trên khoảng 2100 bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược và với hoạt chất khác trong thời gian tối đa 24 tuần. Celecoxib cho thấy hiệu quả vượt trội so với giả dược trong các nghiên cứu này, bằng cách sử dụng Chỉ số đáp ứng ACR20 (Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ 20), là chỉ số tổng hợp các đại lượng đo lường lâm sàng, xét nghiệm và chức năng trong Viêm khớp dạng thấp. Liều Celecoxib 100 mg hai lần mỗi ngày và 200 mg hai lần mỗi ngày có hiệu quả tương tự nhau và cả hai đều tương đương với naproxen 500 mg hai lần mỗi ngày.

Mặc dù celecoxib 100 mg hai lần mỗi ngày và 200 mg hai lần mỗi ngày cho hiệu quả tổng thể như nhau, một số bệnh nhân đã nhận được lợi ích cao hơn khi dùng liều 200 mg hai lần mỗi ngày. Liều 400 mg hai lần mỗi ngày không mang lại thêm lợi ích nào so với liều 100 mg hay 200 mg hai lần mỗi ngày.

Viêm khớp tự phát thiếu niên (JIA): Trong nghiên cứu so sánh không thua kém, đa trung tâm, nhóm song song, có đối chứng bằng hoạt chất, mù đôi, ngẫu nhiên, trong thời gian 12 tuần bao gồm 242 bệnh nhân từ 2 đến 17 tuổi bị viêm khớp tự phát thiếu niên ở thể viêm ít khớp, viêm ít khớp mở rộng hoặc đa khớp (có yếu tố thấp khớp dương tính hoặc âm tính), và viêm khớp tự phát thiếu niên khởi phát toàn thân (với các đặc điểm toàn thân hiện tại bất hoạt), được điều trị bằng 1 trong các phác đồ sau: celecoxib 3 mg/kg ngày 2 lần (tối đa 150 mg/ngày); celecoxib 6 mg/kg ngày 2 lần (tối đa 300 mg/ngày); naproxen

https://nhathuocngocanh.com/

7,5 mg/kg ngày 2 lần (tối đa 500 mg/ngày). Tỷ lệ đáp ứng dựa trên tiêu chí 30 Nhi khoa ACR, là tiêu chí tổng hợp đo lường các yếu tố lâm sàng, xét nghiệm và chức năng của viêm khớp tự phát thiếu niên (JIA). Tỷ lệ đáp ứng 30 Nhi khoa ACR ở tuần 12 là 69%, 80% và 67% lần lượt cho các nhóm điều trị bằng celecoxib 3 mg/kg, celecoxib 6 mg/kg và naproxen 7,5 mg/kg, chứng minh cả hai liều đều không thua kém so với naproxen. Tính ổn định của hiệu quả điều trị được quan sát trong 12 tuần nghiên cứu nhãn mở sau khi tiến hành nghiên cứu mù đôi kéo dài 12 tuần nói trên, trong đó 202 bệnh nhân được nhận celecoxib 6 mg/kg đến tối đa là 300 mg hai lần mỗi ngày.

Hiệu quả và sự an toàn của celecoxib đối với viêm khớp tự phát thiếu niên chưa được nghiên cứu với thời gian quá 6 tháng. Độc tính trên tim mạch lâu dài ở trẻ em khi sử dụng celecoxib chưa được đánh giá và không rõ liệu nguy cơ lâu dài có thể sẽ giống như đã thấy ở trên người trưởng thành sử dụng celecoxib hoặc NSAID chọn lọc và không chọn lọc COX-2 khác hay không (xem phần **4.4** *Tác dụng trên tim mạch*).

Giảm đau, kể cả đau bụng kinh nguyên phát: Trong các mô hình giảm đau cấp tính trong cơn đau sau phẫu thuật răng miệng, đau sau phẫu thuật chấn thương chỉnh hình và đau bụng kinh nguyên phát, celecoxib làm giảm đau từ vừa đến nặng theo đánh giá của bệnh nhân. Liều đơn celecoxib giúp giảm đau trong vòng 60 phút (xem Phần **4.2 Liều dùng và cách dùng**).

Viêm cột sống dính khớp (AS): Celecoxib được đánh giá ở các bệnh nhân viêm cột sống dính khớp trong hai thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với hoạt chất khác và với giả dược (naproxen hoặc ketoprofen) trong thời gian 6 và 12 tuần. Celecoxib ở liều 100mg hai lần mỗi ngày, 200 mg một lần mỗi ngày và 400mg một lần mỗi ngày cho thấy có tác dụng vượt trội về mặt thống kê so với giả dược trong các nghiên cứu này, cho tất cả ba đại lượng chính đánh giá hiệu quả điều trị gồm: thang điểm (co-primary) đánh giá mức độ đau tổng thể (Thang ước lượng trực quan), mức độ hoạt động tổng thể của bệnh (Thang ước lượng trực quan) và suy giảm chức năng (Chỉ số chức năng viêm cột sống dính khớp Bath). Trong nghiên cứu kéo dài 12 tuần, không có sự khác biệt về mức độ cải thiện ở liều celecoxib từ 200 mg đến 400 mg khi so sánh mức thay đổi trung bình so với ban đầu, nhưng có tỷ lệ phần trăm bệnh nhân đáp ứng với celecoxib 400 mg (53 %) cao hơn so với celecoxib 200 mg (44%), bằng phương pháp Đánh giá dựa trên tiêu chí đáp ứng trong viêm cột sống dính khớp (ASAS 20). Phương pháp ASAS 20 định nghĩa sự đáp ứng là cải thiện hơn so với mức ban đầu ít nhất là 20% và mức cải thiện tuyệt đối ít nhất là 10 mm, trên thang đo từ 0 đến 100 mm, trong ít nhất ba trong bốn yếu tố sau đây: đánh giá tổng thể bệnh nhân, đau, chỉ số chức năng viêm cột sống dính khớp Bath và viêm. Phân tích trên những người đáp ứng cũng cho thấy không có thay đổi nào về tỷ lệ đáp ứng khi vượt quá 6 tuần.

Thông tin thêm từ các thử nghiệm lâm sàng

Nghiên cứu nội soi

Các đánh giá nội soi đường tiêu hóa trên theo định kỳ được thực hiện trên hơn 4.500 bệnh nhân viêm khớp tham gia 5 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng kéo dài 12-24 tuần bằng cách sử dụng các hoạt chất so sánh, 2 trong số năm cuộc thử nghiệm đó cũng có đối

https://nhathuocngocanh.com/

chứng bằng giả dược. Không có mối quan hệ nhất quán nào giữa tỷ lệ mắc viêm loét dạ dày- tá tràng với liều celecoxib trong phạm vi nghiên cứu.

Bảng 3 tóm tắt tỷ lệ mới mắc loét sau nội soi trong hai nghiên cứu kéo dài 12 tuần với sự tham gia của các bệnh nhân mà nội soi ban đầu không phát hiện vết loét nào.

Bảng 3. Tỷ lệ mới mắc loét dạ dày tá tràng do nghiên cứu nội soi ở các bệnh nhân thoái hóa khớp và viêm khớp dạng thấp

	Nghiên cứu kéo dài 3 tháng	
	Nghiên cứu 1 (N = 1108)	**Nghiên cứu 2 (N= 1049)**
Giả dược	2,3% (5/217)	2,0% (4/200)
Celecoxib 50 mg hai lần mỗi ngày	3,4% (8/233)	---
Celecoxib100 mg hai lần mỗi ngày	3,1% (7/227)	4,0% (9/223)
Celecoxib 200 mg hai lần mỗi ngày	5,9% (13/221)	2,7% (6/219)
Celecoxib 400 mg hai lần mỗi ngày	---	4,1% (8/197)
Naproxen 500 mg hai lần mỗi ngày	16,2% (34/210)*	17,6% (37/210)*
*p≤0,05 so với tất cả các phương pháp điều trị khác		

Bảng 4 tóm tắt dữ liệu của hai nghiên cứu kéo dài 12 tuần trong đó bệnh nhân tham gia có kết quả nội soi ban đầu không phát hiện vết loét nào. Bệnh nhân đã thực hiện nội soi định kỳ 4 tuần một lần để cung cấp thông tin về nguy cơ loét theo thời gian.

Bảng 4.Tỷ lệ mới mắc loét dạ dày tá tràng từ các cuộc nghiên cứu nội soi liên tiếp trong 3 tháng ở các bệnh nhân thoái hóa khớp và viêm khớp dạng thấp

	Tuần 4	**Tuần 8**	**Tuần 12**	**Cuối cùng**
Nghiên cứu 3 (N = 523)				
Celecoxib	4.0%	2.2%	1.5%	7.5%
200 mg hai lần/ngày	(10/252)*	(5/227)*	(3/196)*	(20/266)*
Naproxen	19.0%	14.2%	9.9%	34.6%
500 mg hai lần/ngày	(47/247)	(26/182)	(14/141)	(89/257)
Nghiên cứu 4 (N = 1062)				
Celecoxib	3.9%	2.4%	1.8%	7.0%
200 mg hai lần/ngày	(13/337) †	(7/296) †	(5/274) †	(25/356) †
Diclofenac	5.1%	3.3%	2.9%	9.7%
75 mg hai lần/ngày	(18/350)	(10/306)	(8/278)	(36/372)
Ibuprofen	13.0%	6.2%	9.6%	23.3%
800 mg ba lần/ngày	(42/323)	(15/241)	(21/219)	(78/334)

*p ≤0,05 celecoxib so với naproxen dựa trên phân tích tích lũy và phân tích khoảng
† p≤0,05 celecoxib so với ibuprofen dựa trên phân tích tích lũy và phân tích khoảng

https://nhathuocngocanh.com/

Một nghiên cứu ngẫu nhiên và mù đôi kéo dài 6 tháng ở 430 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp đã được tiến hành, trong đó đã thực hiện kiểm tra nội soi tại thời điểm 6 tháng.

Tỷ lệ mới mắc loét qua nội soi ở bệnh nhân dùng celecoxib 200 mg hai lần mỗi ngày là 4% so với 15% đối với bệnh nhân dùng diclofenac SR 75 mg hai lần mỗi ngày (p<0,001).

Trong số 4 trên 5 nghiên cứu nội soi, khoảng 11% bệnh nhân (440/4.000) dùng aspirin (≤ 325 mg/ngày). Trong nhóm celecoxib, tỷ lệ mắc loét qua nội soi xuất hiện cao hơn ở người sử dụng aspirin so với người không sử dụng. Tuy nhiên, tỷ lệ loét gia tăng ở những người sử dụng aspirin thấp hơn so với tỷ lệ loét qua nội soi được quan sát ở các nhóm dùng hoạt chất so sánh, dùng hoặc không dùng aspirin.

Chưa thiết lập được mối tương quan giữa kết quả của nghiên cứu nội soi và tỷ lệ mới mắc tương đối của biến cố nghiêm trọng có ý nghĩa về lâm sàng ở đường tiêu hóa trên. Xuất huyết đường tiêu hóa trên nghiêm trọng có ý nghĩa về lâm sàng đã được quan sát thấy ở các bệnh nhân dùng celecoxib trong thử nghiệm có đối chứng và nhãn mở, mặc dù không thường xuyên (xem phần **4.4** *Tác dụng trên đường tiêu hóa*).

Phân tích tổng hợp về tính an toàn trên đường tiêu hóa từ Nghiên cứu thoái hóa khớp và Viêm khớp dạng thấp

Một phân tích dựa trên 31 nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng về thoái hóa khớp và viêm khớp dạng thấp, bao gồm 39.605 bệnh nhân thoái hóa khớp (N = 25,903), viêm khớp dạng thấp (N = 3.232) hoặc các bệnh nhân mắc một trong hai tình trạng này (N = 10,470), và so sánh tỷ lệ mắc tác dụng không mong muốn về tiêu hóa ở các bệnh nhân điều trị bằng celecoxib với bệnh nhân dùng giả dược hoặc các thuốc NSAID (kể cả naproxen, diclofenac và ibuprofen). Tỷ lệ mới mắc loét trên lâm sàng và xuất huyết do loét với celecoxib tổng liều 200 mg-400 mg hàng ngày là 0,2% so với tỷ lệ 0,6% với các thuốc NSAID (RR = 0,35; 95% CI 0,22-0,56).

Nghiên cứu về độ an toàn lâu dài của Celecoxib trong điều trị Viêm xương khớp (nghiên cứu CLASS) bao gồm cả việc sử dụng cùng với Aspirin

Trong một nghiên cứu tiến cứu về kết quả an toàn lâu dài tiến hành sau khi lưu hành thuốc trên khoảng 5.800 bệnh nhân thoái hóa khớp và 2.200 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, bệnh nhân sử dụng celecoxib 400 mg hai lần mỗi ngày (lần lượt gấp 4 lần và 2 lần liều khuyến nghị dùng cho thoái hóa khớp và viêm khớp dạng thấp), ibuprofen 800 mg ba lần mỗi ngày hoặc diclofenac 75 mg hai lần mỗi ngày (liều điều trị thông thường). Thời gian sử dụng trung bình với celecoxib (n = 3.987) và diclofenac (n = 1.996) là 9 tháng trong khi ibuprofen (n = 1.985) là 6 tháng. Tỷ lệ tích lũy Kaplan-Meier tại thời điểm 9 tháng được cung cấp cho tất cả các phân tích. Tiêu chí đánh giá chính của kết quả nghiên cứu này là tỷ lệ *viêm loét có biến chứng* (xuất huyết, thủng hoặc tắc nghẽn đường tiêu hóa). Bệnh nhân được cho dùng đồng thời liều thấp (≤ 325 mg/ngày) aspirin (ASA) để đề phòng ảnh hưởng đến tim mạch (phân nhóm ASA: celecoxib, n = 882; diclofenac n = 445; ibuprofen, n = 412). Sự khác biệt về tỷ lệ *viêm loét có biến chứng* giữa celecoxib và nhóm dùng kết hợp ibuprofen và diclofenac không có ý nghĩa về mặt thống kê. Các bệnh nhân dùng đồng thời celecoxib và liều thấp ASA có tỷ lệ *viêm loét có biến chứng* cao gấp 4 lần so với những người không dùng ASA (xem phần **4.4** *Tác dụng trên đường tiêu hóa*). Kết quả về celecoxib được trình bày trong Bảng 5.

https://nhathuocngocanh.com/

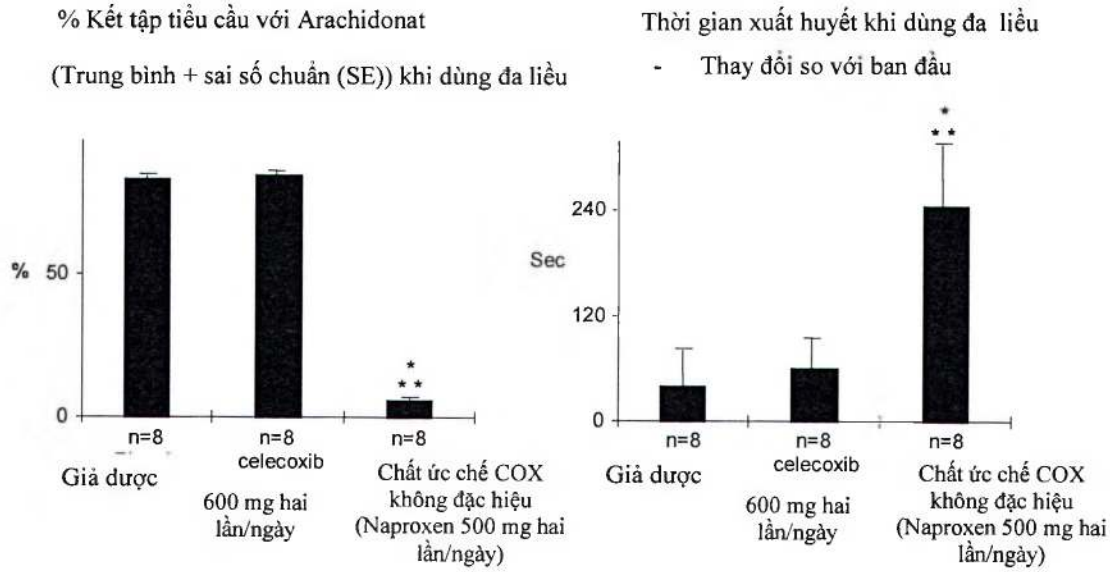
Bảng 5. Tác dụng của việc dùng đồng thời Aspirin liều thấp đến tỷ lệ *Viêm loét có biến chứng* với CELECOXIB 400 mg Hai lần mỗi ngày (Tỷ lệ Kaplan-Meier tại thời điểm 9 tháng [%])

	Người không dùng Aspirin	Người dùng Aspirin
	n=3105	n=882
Loét có biến chứng	0,32	1,12

Chức năng tiểu cầu

Ở người tình nguyện khỏe mạnh, celecoxib ở liều điều trị và khi dùng đa liều 600 mg hai lần mỗi ngày (gấp ba lần liều khuyến nghị cao nhất) không có ảnh hưởng gì đến quá trình kết tập tiểu cầu và thời gian xuất huyết so với giả dược. Ở tất cả các nhóm đối chứng với hoạt chất khác (chất ức chế COX không đặc hiệu) đều thấy giảm rõ rệt quá trình kết tập tiểu cầu và kéo dài thời gian xuất huyết (Xem Hình 1).

Hình 1. Tác dụng của celecoxib liều cao (600 mg hai lần một ngày) đến quá trình kết tập tiểu cầu và thời gian xuất huyết ở người khỏe mạnh



* Chênh lệch đáng kể so với giả dược; p<0,05

** Chênh lệch đáng kể so với celecoxib; p<0,05

Nghiên cứu so sánh Celecoxib so với Omeprazole và Diclofenac trên bệnh nhân có nguy cơ bị thoái hóa khớp và viêm khớp dạng thấp (Nghiên cứu CONDOR)

Trong nghiên cứu tiến cứu, kéo dài 24 tuần ở những bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên hoặc có tiền sử loét dạ dày tá tràng (loại trừ người sử dụng aspirin liều thấp), tỷ lệ phần trăm bệnh nhân gặp phải biến cố tiêu hóa có ý nghĩa về mặt lâm sàng (tiêu chí đánh giá tổng hợp chính) thấp hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng celecoxib 200 mg hai lần mỗi ngày so với những bệnh nhân được điều trị bằng diclofenac SR 75 mg hai lần mỗi ngày kết hợp với omeprazol 20 mg một lần mỗi ngày. Sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng này là do sự giảm hemoglobin (≥2 g/dL) và/hoặc tỷ lệ hồng cầu (hematocrit) (≥10%) đã biết hoặc

https://nhathuocngocanh.com/

phỏng đoán là có nguồn gốc từ đường tiêu hóa. Các kết quả cho từng thành phần của tiêu chí tổng hợp này như sau:

Các thành phần của tiêu chí đánh giá tổng hợp đã biết	**Celecoxib 200 mg hai lần mỗi ngày (N = 2238)**	**Diclofenac SR 75 mg hai lần mỗi ngày + Omeprazol 20 mg hàng ngày (N = 2246)**
Thành phần	**N (%) bệnh nhân**	
Xuất huyết dạ dày tá tràng	3 (0,1)	3 (0,1)
Xuất huyết ruột già	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Xuất huyết tiêu hóa cấp tính không rõ nguyên nhân	1 (<0,1)	0 (0,0)
Giảm hemoglobin (≥2 g/dL) và/hoặc tỷ lệ hồng cầu (≥10%) có ý nghĩa về mặt lâm sàng có nguyên nhân tiêu hóa đã biết	5 (0,2)	24 (1,1)
Giảm hemoglobin (≥2 g/dL) và/hoặc tỷ lệ hồng cầu (≥10%) có ý nghĩa về mặt lâm sàng có nguyên nhân tiêu hóa ẩn được phỏng đoán	10 (0,4)	53 (2,3)
Tổng cộng *	**20 (0,9)**	**81 (3,6)**

Đối với các thành phần sau đây của tiêu chí đánh giá tổng hợp đã biết, không có biến cố nào ở cả hai nhóm điều trị: tắc nghẽn đường ra của dạ dày; thủng dạ dày tá tràng, ruột non hoặc ruột già; xuất huyết ruột non. Tất cả các biến cố cấu thành tiêu chí đánh giá tổng hợp đã được ban giám định chuyên môn độc lập phán xét và ban giám định này không được biết các thuốc điều trị đã được cho dùng theo phương pháp ngẫu nhiên..
*Trong phân tích tỷ lệ sống còn (time-to-event analysis), sử dụng kỹ thuật bảng thống kê tuổi thọ trung bình, xác suất p <0,0001 là xác suất của việc so sánh giữa nhóm điều trị bằng celecoxib và nhóm điều trị bằng diclofenac kết hợp omeprazole cho tiêu chí này.

An toàn đối với tim mạch – Nghiên cứu dài hạn trên bệnh nhân bị polyp u tuyến rải rác

Hai nghiên cứu trên bệnh nhân bị polyp u tuyến rải rác đã được tiến hành với celecoxib, tức là thử nghiệm APC (Phòng ngừa u tuyến bằng Celecoxib) và thử nghiệm PreSAP (Phòng ngừa polyp u tuyến tự phát). Trong thử nghiệm APC, có sự gia tăng liên quan đến liều ở tiêu chí đánh giá tổng hợp về tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ (đã phán xét) với celecoxib so với giả dược trong suốt 3 năm điều trị. Thử nghiệm PreSAP đã không cho thấy tiêu chí tổng hợp này có nguy cơ gia tăng có ý nghĩa về mặt thống kê.

Trong thử nghiệm APC, tỷ lệ nguy cơ so với giả dược ở tiêu chí tổng hợp về tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ (được giám định) là 3,4 (CI 95% 1,4 – 8,5) khi dùng 400 mg celecoxib hai lần mỗi ngày và 2,8 (95% CI 1,1 – 7,2) khi dùng 200 mg celecoxib hai lần mỗi ngày. Tỷ lệ tích lũy của tiêu chí đánh giá tổng hợp này qua 3 năm lần lượt là 3,0% (20/671) và 2,5% (17/685) cho nhóm sử dụng celecoxib 200mg ngày 2 lần và 400mg ngày 2 lần so với 0,9% (6/679) ở nhóm sử dụng giả dược. Mức tăng của cả hai nhóm sử dụng celecoxib so với nhóm sử dụng giả dược chủ yếu là do nhồi máu cơ tim.

Trong thử nghiệm PreSAP, tỷ lệ nguy cơ so với giả dược của cùng tiêu chí đánh giá tổng hợp này là 1,2 (CI 95% 0,6 – 2,4) khi dùng 400 mg celecoxib một lần mỗi ngày.Tỷ lệ tích

https://nhathuocngocanh.com/

lũy của tiêu chí tổng hợp này qua 3 năm là 2,3% (21/933) so với 1,9% (12/628) ở nhóm sử dụng giả dược.

An toàn đối với tim mạch – Nghiên cứu dài hạn của thử nghiệm phòng ngừa bằng thuốc kháng viêm trong bệnh Alzheimer (Nghiên cứu ADAPT)

Dữ liệu từ nghiên cứu ADAPT không cho thấy mức tăng đáng kể về nguy cơ tim mạch khi dùng celecoxib liều 200 mg hai lần mỗi ngày so với giả dược. Nguy cơ tương đối so với giả dược của một tiêu chí tổng hợp tương tự (tử vong do tim mạch (CV), nhồi máu cơ tim (MI), đột quỵ) là 1,14 (CI 95% 0,61 – 2,12) khi dùng 200 mg celecoxib hai lần mỗi ngày.

An toàn đối với tim mạch – Phân tích tổng hợp từ các nghiên cứu về việc sử dụng thuốc lâu dài

Chưa tiến hành được nghiên cứu lâm sàng dài hạn có đối chứng được thiết kế đặc biệt để đánh giá tính an toàn của celecoxib đối với tim mạch khi được sử dụng lâu dài trong bất kỳ khoảng thời gian nào. Tuy nhiên, phân tích tổng hợp dữ liệu an toàn (các biến cố bất lợi nghiêm trọng đã được giám định do nghiên cứu viên báo cáo) từ 39 nghiên cứu lâm sàng về celecoxib hoàn thành trong tối đa 65 tuần đã được tiến hành, tương ứng với 41.077 bệnh nhân [23.030 (56,1 %) bệnh nhân dùng tổng liều celecoxib 200 mg-800 mg hàng ngày (TDD), 13.990 (34,1 %) bệnh nhân dùng các thuốc NSAID không chọn lọc và 4.057 (9,9 %) bệnh nhân dùng giả dược].

Trong phân tích này, tỷ lệ biến cố được giám định đối với tiêu chí tổng hợp (bao gồm tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong và đột quỵ không gây tử vong) là tương tự giữa điều trị bằng celecoxib (N = 19.773; 0,96 biến cố/100 bệnh nhân-năm) và NSAID không chọn lọc (N = 13.990; 1,12 biến cố/100 bệnh nhân-năm) (RR = 0,90, CI 95% 0,60 – 1,33). Mô hình tác dụng này được duy trì cho dù có dùng hay không dùng ASA (≤ 325mg). Tỷ lệ biến cố nhồi máu cơ tim không gây tử vong được giám định có xu hướng cao hơn (RR = 1,76, CI 95% 0,93 – 3,35); tuy nhiên tỷ lệ đó ở đột quỵ không gây tử vong có xu hướng thấp hơn (RR = 0,51, CI 95% 0,23 – 1,10), và tỷ lệ đó ở trường hợp tử vong do tim mạch là tương tự (RR = 0,57, CI 95% 0,28 – 1,14) khi dùng celecoxib so với dùng kết hợp các NSAID không chọn lọc.

Trong phân tích này, tỷ lệ biến cố đối với tiêu chí tổng hợp bao gồm tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong và đột quỵ không gây tử vong là 1,42/100 bệnh nhân-năm đối với điều trị bằng celecoxib (N = 7.462) và 1,20/100 bệnh nhân-năm đối với giả dược (N = 4.057) (RR = 1,11, CI 95% 0,47 – 2,67). Mô hình tác dụng này được duy trì cho dù có dùng hay không dùng ASA (≤325 mg). Tỷ lệ nhồi máu cơ tim không gây tử vong có xu hướng cao hơn (RR = 1,56, CI 95% 0,21 – 11,90), tỷ lệ đó ở trường hợp tử vong do tim mạch cũng cao hơn (RR = 1,26, CI 95% 0,33 – 4,77), và tỷ lệ đó ở đột quỵ không gây tử vong là tương tự (RR = 0,80, CI 95% 0,19 – 3,31) khi dùng celecoxib so với giả dược.

An toàn đối với tim mạch

Các kết quả an toàn đối với tim mạch đã được đánh giá ở thử nghiệm CLASS (xem ở trên để biết chi tiết về thử nghiệm). Tỷ lệ tích lũy Kaplan-Meier đối với các biến cố bất lợi nghiêm trọng do huyết khối tắc nghẽn tim mạch được nghiên cứu viên báo cáo lại (bao gồm nhồi máu cơ tim, nghẽn mạch phổi, huyết khối tĩnh mạch sâu, đau thắt ngực không ổn định, cơn thiếu máu não cục bộ tạm thời và các tai biến mạch máu não do thiếu máu

https://nhathuocngocanh.com/

cục bộ) không cho thấy sự khác biệt nào giữa các nhóm điều trị bằng celecoxib, diclofenac hoặc ibuprofen. Tỷ lệ tích lũy ở tất cả các bệnh nhân sau chín tháng điều trị với celecoxib, diclofenac và ibuprofen lần lượt là 1,2%, 1,4% và 1,1%. Tỷ lệ tích lũy ở những bệnh nhân không sử dụng ASA sau chín tháng điều trị ở từng nhóm trong ba nhóm điều trị là dưới 1%. Tỷ lệ tích lũy đối với nhồi máu cơ tim ở những bệnh nhân không dùng ASA sau chín tháng điều trị ở từng nhóm của ba nhóm điều trị là dưới 0,2%. Không có nhóm giả dược ở thử nghiệm CLASS. Điều này giới hạn khả năng xác định xem liệu ba loại thuốc đã thử nghiệm đều không tăng nguy cơ bị các biến cố tim mạch hay không hay tất cả các thuốc đó đã tăng nguy cơ ở mức độ tương tự nhau.

5.2 Các đặc tính dược động học

Hấp thu

Dược động học của celecoxib đã được đánh giá trên khoảng 1.500 người. Khi dùng lúc đói celecoxib dễ dàng được hấp thu và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khoảng 2-3 giờ. Sinh khả dụng đường uống dạng viên nang là 99% so với dạng hỗn dịch (dạng đường uống tối ưu hiện có). Khi được dùng lúc đói, cả nồng độ đỉnh trong huyết tương (Cmax) và diện tích dưới đường cong (AUC) đều tỷ lệ với liều cho đến 200 mg, 2 lần/ngày; ở liều cao hơn tỷ lệ tăng tương ứng của Cmax và AUC thấp hơn.

Phân bố

Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương (tỷ lệ này không phụ thuộc nồng độ) 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 cytocrom P450 2C9. Ba sản phẩm chuyển hóa không có tác dụng ức chế COX-1 hoặc COX-2 được nhận diện trong huyết tương người là ancol bậc nhất, acid carboxylic tương ứng và dạng liên hợp với glucuronid của nó.

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

Trong nghiên cứu dược động học của celecoxib 200 mg dùng 1 lần/ngày ở người tình nguyện khỏe mạnh, có kiểu gen CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 hoặc CYP2C9*3/*3, giá trị trung bình Cmax và AUC_{0-24} của celecoxib vào ngày 7 lần lượt là xấp xỉ gấp 4 lần và 7 lần, ở 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, liều đơn AUC_{0-24} liều đơn tăng khoảng 3 lần so với người chuyển hóa bình thường. Ước tính tần suất của kiểu gen *3/*3 là 0,3% đến 1,0% giữa các nhóm chủng tộc khác nhau.

Cần thận trọng khi dùng celecoxib ở 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 xem xét việc bắt đầu điều trị với một nửa liều khuyến nghị thấp nhất (xem phần **4.2 Liều dùng và cách dùng** và **4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**).

Thải trừ

Thải trừ celecoxib chủ yếu do chuyển hóa qua gan với dưới 1% liều dùng được bài tiết nguyên dạng qua nước tiểu. Sau khi dùng đa liều, thời gian bán thải là 8-12 giờ và tốc độ thanh thải khoảng 500ml/phút. Với đa liều, nồng độ thuốc trong huyết tương ổn định đạt được trước ngày thứ 5. Biến thiên giữa các đối tượng về các thông số dược động học

https://nhathuocngocanh.com/

chính (AUC, Cmax, thời gian bán thải) là khoảng 30%. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định trung bình là khoảng 500L/70 kg ở người trưởng thành khỏe mạnh cho thấy sự phân bố rộng khắp của celecoxib vào các mô. Các nghiên cứu tiền lâm sàng đã xác định thuốc vượt qua được hàng rào máu não.

Ảnh hưởng của thức ăn

Dùng thuốc cùng thức ăn (giàu chất béo) làm chậm sự hấp thu thể hiện qua T_{max} đạt được sau khoảng 4 giờ và sinh khả dụng tăng 20% (xem phần **4.2 Liều dùng 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 sinh tố táo. Không có sự thay đổi đáng kể về C_{max}, T_{max} hoặc $T_{1/2}$ sau khi uống thuốc nguyên viên hoặc hòa tan vào nước sinh tố táo.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi

Ở người trên 65 tuổi, C_{max} 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, nồng độ celecoxib càng cao hơn ở những bệnh nhân có cân nặng càng thấp và do đó những người lớn tuổi có cân nặng trung bình thấp có nồng độ celecoxib cao hơn những người trẻ. Do vậy, phụ nữ lớn tuổi có xu hướng có nồng độ huyết tương cao hơn đàn ông lớn tuổi. Nói chung, không thực sự cần điều chỉnh liều. Tuy nhiên, với các bệnh nhân lớn tuổi có cân nặng dưới trung bình (<50 kg), nên dùng liều khuyến nghị thấp nhất.

Trẻ em

Dược động học ở trạng thái ổn định của celecoxib dùng ở dạng hỗn dịch uống được đánh giá ở 152 bệnh nhân viêm khớp tự phát thiếu niên từ 2 tuổi đến 17 tuổi có cân nặng ≥ 10kg bị viêm khớp tự phát thiếu nên (có yếu tố thấp dương tính hoặc âm tính) ở một hoặc vài khớp, thể mở rộng hoặc đa khớp và bệnh nhân bị viêm khớp tự phát thiếu niên khởi phát toàn thân (với các đặc điểm hiện tại toàn thân bất hoạt). Phân tích dược động học quần thể chỉ ra rằng độ thanh thải đường uống (không điều chỉnh theo cân nặng) của celecoxib tăng với tỉ lệ ít hơn so với mức tăng cân nặng, với bệnh nhân 10 kg và 25 kg dự đoán có độ thanh thải lần lượt giảm 40% và 24% so với bệnh nhân viêm khớp dạng thấp nặng 70 kg.

Dùng viên nang 50 mg, 2 lần/ngày cho bệnh nhân viêm khớp tự phát thiếu niên có cân nặng từ 10 – 25 kg và dùng viên nang 100 mg cho bệnh nhân viêm khớp tự phát thiếu niên có cân nặng từ 25 kg trở lên đạt được nồng độ huyết tương tương tự như nồng độ huyết tương trong thử nghiệm lâm sàng, điều này chỉ ra rằng tác dụng khi dùng celecoxib không thua kém khi dùng naproxen liều 7,5 mg 2 lần/ngày (xem phần **4.2 Liều dùng và cách dùng**). Celecoxib chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân viêm khớp tự phát thiếu niên dưới 2 tuổi, bệnh nhân cân nặng dưới 10 kg (22lbs) hoặc trong thời gian quá 24 tuần.

Chủng tộc

Phân tích tổng hợp về các nghiên cứu dược động học đã dự đoán tỷ lệ AUC của celecoxib với 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.

https://nhathuocngocanh.com/

Suy gan: Nồng độ huyết tương của celecoxib ở các bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh Loại A) không khác biệt đáng kể so với nồng độ ở nhóm đối chứng cùng tuổi và giới tính. Ở các bệnh nhân suy gan vừa (Child-Pugh Loại B), nồng độ celecoxib huyết thanh gấp khoảng 2 lần nồng độ so với nhóm đối chứng tương ứng (xem phần **4.2 Liều dùng và cách dùng**).

Suy thận: Ở người tình nguyện cao tuổi bị giảm tốc độ lọc cầu thận (GFR) do tuổi (GFR trung bình > 65ml/phút/1,73 m^2) và bệnh nhân bị suy thận mạn ổn định (GFR 35-60 ml/phút/1,73 m^2) dược động học của celecoxib tương đương với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Không có 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 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: Vai trò tương đối của COX-1 và COX-2 trong sinh lý thận chưa được biết đầy đủ. Celecoxib giảm thải trừ qua thận của PGE_2 và 6-keto PGF_1 α (một chất chuyển hóa của prostacyclin) nhưng không ảnh hưởng đến thải trừ thromboxan B_2 huyết thanh và 11-dehydro-TXB_2, một chất chuyển hóa của thromboxan (đều là sản phẩm của COX-1). Các nghiên cứu riêng biệt đã cho thấy celecoxib không làm giảm GFR ở bệnh nhân lớn tuổi hoặc bệnh nhân suy thận mạn. Các nghiên cứu này cũng cho thấy có sự giảm nhẹ bài tiết natri. Trong các nghiên cứu trên bệnh nhân viêm khớp, tỷ lệ phù mạch ngoại vi đã được quan sát thấy là tương đương với tỷ lệ này ở bệnh nhân dùng các thuốc ức chế COX không đặc hiệu (cũng có tác động ức chế COX-2). Điều này dễ thấy nhất ở các bệnh nhân đang điều trị kết hợp với thuốc lợi tiểu. Tuy nhiên, không thấy tăng tỉ lệ tăng huyết áp và suy tim, tình trạng phù mạch ngoại vi thường nhẹ và tự hết.

5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng đã cho thấy không có nguy cơ đặc biệt nào cho con người dựa trên các nghiên cứu cơ bản về độc tính với liều nhắc lại, tác dụng gây đột biến và ung thư.

Celecoxib khi dùng đường uống với liều ≥150 mg/kg/ngày (xấp xỉ gấp 2 lần lượng thuốc sử dụng ở người khi dùng liều 200 mg ngày 2 lần được tính theo AUC_{0-24}), làm tăng nguy cơ dị tật vách ngăn thất, một biến cố hiếm gặp, và dị tật ở thai nhi, ví dụ như dính xương sườn, dính các đốt ức và biến dạng đốt ức trên thỏ sử dụng celecoxib trong quá trình phát triển hệ cơ quan của bào thai. Có sự tăng phụ thuộc liều của nguy cơ thoát vị cơ hoành khi chuột cống dùng celecoxib với liều uống ≥30 mg/kg/ngày (xấp xỉ gấp 6 lần lượng thuốc sử dụng ở người khi dùng liều 200 mg ngày 2 lần được tính theo AUC_{0-24}) trong quá trình phát triển hệ cơ quan của bào thai. Những tác dụng được hiểu có liên quan đến tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin của celecoxib. Trên chuột cống, dùng celecoxib trong thời kỳ phát triển đầu của bào thai gây sảy thai trước và sau khi phôi làm tổ và làm giảm sự sống sót của phôi/thai nhi.

Độc tính trên động vật

Đã có ghi nhận trường hợp tăng tỉ lệ bị nang tinh dịch có hoặc không có kèm theo những thay đổi thứ phát, như lượng tinh dịch ít trong tinh hoàn cũng như giãn ống dẫn tinh từ rất nhẹ đến giãn nhẹ trên chuột cống chưa trưởng thành. Các kết quả trên hệ sinh sản mặc dầy dù có thể liên quan đến điều trị nhưng không làm tăng tỉ lệ hoặc mức độ nghiêm trọng theo liều dùng và có thể là tình trạng tự phát . Không ghi nhận các kết quả tương tự trên

https://nhathuocngocanh.com/

hệ sinh sản trong nghiên cứu trên chó chưa trưởng thành, chó trưởng thành hoặc chuột cống trưởng thành điều trị bằng celecoxib. Ý nghĩa lâm sàng của những quan sát này chưa được biết đến.

6. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

6.1. Danh mục tá dược

Viên nang chứa: lactose monohydrat, natri lauryl sulfat, povidon, natri croscarmellose, magnesi stearat.

Vỏ nang chứa: Titan dioxid, gelatin, sorbitan monolaurat, natri lauryl sulfat, nước tinh khiết.

Mực in trên vỏ nang chứa: Shellac, dehydrated alcohol, isopropyl alcohol, butyl alcohol, propylen glycol, dung dịch ammoniac đậm đặc, oxid sắt vàng E172.

6.2. Tương kỵ

Chưa được biết.

6.3. Thời hạn sử dụng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

6.4. Thận trọng đặc biệt khi bảo quản

Bảo quản ở điều kiện không quá 30°C. Lượng thuốc hòa tan trong nước sinh tố táo, cháo, sữa chua ổn định tới 6 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh (2-8°C/35°F-45°F). Không được bảo quản lượng thuốc hòa tan với chuối nghiền nát trong tủ lạnh.

6.5. Tính chất và dung lượng của bao bì đóng gói

Hộp 3 vỉ x 10 viên nang.

Sản xuất tại: **Pfizer Pharmaceuticals LLC** – Km 1.9, Road 689, Vega Baja, Puerto Rico 00693, Mỹ.

Đóng gói và xuất xưởng tại: **R-Pharm Germany GmbH** – Heinrich-Mack-Str.35, 89257 Illertissen, Đức.

® Nhãn hiệu đã đăng ký

LPD date: Jul 12, 2016

Reference CDS date: Feb 25, 2015

TUQ. CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng