

80/99

g

Espacox 200 mg - Box

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

27-03-2018

Lần đầu:...../...../.....

Composition: Celecoxib 200 mg/capsule.

Excipients: See package insert.

Indications, Contra-indications, Posology and Administration, Warnings, Undesirable effects and precautions for use: See package insert.

Storage: Store below 30°C, in a dry and cool place, protect from humidity.

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN.

READ CAREFULLY THE PACKAGE INSERT BEFORE USE.

Rx- Thuốc bán theo đơn

Espacox 200 mg

Celecoxib 200 mg

Hard capsules

Sản xuất tại Tây Ban Nha bởi:

Laboratorios Normon, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6, 28760 Tres

Cantos (Madrid) - Spain (Tây Ban Nha)

30 hard capsules

Batch: XXXXX
M.D: dd mm yy
EXP: dd mm yy

DNNK: XXXXX, địa chỉ: XXXXX

SĐK: XX-XXXX-XX. Hoạt chất: Celecoxib 200 mg/viên. Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên nang cứng. Số lô SX, NSX, HD xem "Batch", "M.D", "EXP" trên bao bì. Bảo quản dưới 30°C, ở nơi khô ráo và thoáng mát, tránh ẩm. Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng, liều dùng, tác dụng không mong muốn và các dấu hiệu cần lưu ý: Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng. Các thông tin khác đề nghị xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Internal code

Espacox 200 mg

Celecoxib 200 mg

Hard capsules

Manufactured in Spain by:

Laboratorios Normon, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6, 28760 Tres

Cantos (Madrid) - Spain

30 hard capsules

Espacox 200 mg
Celecoxib 200 mg
Hard capsules
Oral Use
3 blisters x 10 capsules





Espacox 200 mg - Blister

Espacox 200 mg
Celecoxib 200 mg
Hard capsules

Mfg. by
Laboratorios Normon, S.A.
Spain

Espacox 200 mg
Celecoxib 200 mg
Hard capsules

Mfg. by
Laboratorios Normon, S.A.
Spain

Espacox 200 mg
Celecoxib 200 mg
Hard capsules

Mfg. by
Laboratorios Normon, S.A.
Spain

Batch: XXXXX

EXP: dd mm yy

**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.
Để thuốc ngoài tầm tay trẻ em. Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.**

680

Espacox 200 mg

Viên nang cứng

Celecoxib 200 mg/viên

Thành phần:

Mỗi viên nang chứa:

Hoạt chất: Celecoxib 200 mg.

Tá dược: Lactose monohydrat, natri laurilsulfat, povidon, natri croscarmellose, silic dạng keo khan, magnesi stearat loại thực vật, titan doixid (CI=77891, E-171), oxid sắt vàng (E-172, CI=77492), gelatin.

Đặc tính dược lực học:

Phân loại dược trị liệu: Thuốc chống viêm không steroid và thuốc chống thấp khớp, NSAID, nhóm coxib.

Mã ATC: M01AH01.

Celecoxib là thuốc ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (COX-2) dùng theo đường uống trong khoảng liều lâm sàng (200-400 mg hàng ngày). Không ghi nhận tác dụng ức chế COX-1 có ý nghĩa thống kê trong khoảng liều này ở người tình nguyện khỏe mạnh (đánh giá qua tác dụng ức chế hình thành thromboxan B2 [TxB2] trong điều kiện *ex vivo*).

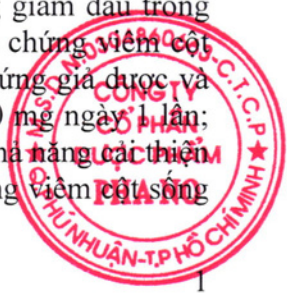
Cyclooxygenase chịu trách nhiệm cho quá trình tổng hợp các prostaglandin. Hai chất COX-1 và COX-2 đã được xác định. COX-2 là enzym được cảm ứng bởi kích thích tiền viêm và được cho là chịu trách nhiệm chính cho quá trình tổng hợp các chất trung gian prostanoid gây đau, viêm và sốt. COX-2 cũng tham gia vào quá trình rụng trứng, làm tổ và đóng ống động mạch, điều hòa chức năng thận và hệ thần kinh trung ương (gây sốt, nhận cảm đau và chức năng nhận thức). COX-2 cũng có thể đóng vai trò trong việc làm lành vết loét. COX-2 đã được nhận diện trong mô quanh vết loét dạ dày ở người nhưng mối liên quan giữa enzym này với việc lành vết loét chưa được chứng minh.

Sự khác nhau về hoạt tính kháng tiểu cầu giữa một số NSAID ức chế COX-1 và thuốc ức chế chọn lọc COX-2 có thể có ý nghĩa lâm sàng ở bệnh nhân có nguy cơ tắc mạch do huyết khối. Các thuốc ức chế chọn lọc COX-2 làm giảm tổng hợp prostacyclin toàn thân (và do đó có thể giảm cả prostacyclin nội mô) mà không ảnh hưởng đến thromboxan của tiểu cầu.

Celecoxib là một dẫn chất diaryl pyrazol có cấu trúc hóa học tương tự như các sulfonamid không mang nhóm amin thơm khác (như các thiazid, furosemid) nhưng khác với các sulfonamid mang nhóm amin thơm (như sulfamethoxizol và các kháng sinh sulfonamid khác).

Đã ghi nhận tác dụng tùy thuộc liều dùng trên quá trình hình thành TxB2 khi dùng liều cao celecoxib. Tuy nhiên, ở người khỏe mạnh, trong các nghiên cứu quy mô nhỏ sử dụng đa liều 600 mg, ngày 2 lần (cao gấp 3 lần liều đề nghị tối đa), celecoxib không ảnh hưởng đến kết tập tiểu cầu và thời gian chảy máu so với giả dược.

Một số nghiên cứu lâm sàng đã tiến hành khẳng định hiệu quả và độ an toàn của thuốc trong trường hợp viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp và viêm cột sống dính khớp. Celecoxib đã được đánh giá trong điều trị viêm và đau do thoái hóa khớp gối và khớp hông trên khoảng 4.200 bệnh nhân trong các thử nghiệm có đối chứng giả dược và hoạt chất trong thời gian 12 tuần. Thuốc cũng đã được đánh giá trong điều trị viêm và đau do viêm khớp dạng thấp trên khoảng 2.100 bệnh nhân trong các thử nghiệm có đối chứng giả dược và hoạt chất trong thời gian 24 tuần. Celecoxib với liều hàng ngày từ 200 mg - 400 mg có tác dụng giảm đau trong vòng 24 giờ sau khi sử dụng. Celecoxib đã được đánh giá trong điều trị triệu chứng viêm cột sống dính khớp trên 896 bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược và hoạt chất trong thời gian 12 tuần. Celecoxib với liều 100 mg, ngày 2 lần; 200 mg ngày 1 lần; 200 mg, ngày 2 lần và 400 mg ngày 1 lần trong các nghiên cứu này cho thấy khả năng cải thiện rõ rệt triệu chứng đau, mức độ hoạt động của bệnh và chức năng toàn thể trong viêm cột sống dính khớp.



5 nghiên cứu có đối chứng, phân nhóm ngẫu nhiên, mù đôi, trong đó thực hiện nội soi đường tiêu hóa trên theo lịch trình đã được tiến hành trên khoảng 4.500 bệnh nhân không bị loét tiêu hóa tại thời điểm ban đầu (liều celecoxib từ 50 mg - 400 mg, ngày 2 lần). Qua các nghiên cứu kéo dài 12 tuần có kiểm chứng bằng nội soi tiêu hóa, nguy cơ gây loét dạ dày - tá tràng của celecoxib (liều 100 - 800 mg/ngày) thấp hơn rõ rệt so với naproxen (1.000 mg/ngày) và ibuprofen (2.400 mg/ngày). Dữ liệu này không còn đúng khi so sánh với diclofenac (150 mg/ngày). Trong 2 nghiên cứu kéo dài 12 tuần, tỉ lệ bệnh nhân bị loét dạ dày - tá tràng xác định bằng nội soi không có sự khác biệt đáng kể giữa nhóm dùng giả dược với nhóm dùng celecoxib 200 mg, ngày 2 lần và 400 mg, ngày 2 lần.

Trong một nghiên cứu tiến cứu về độ an toàn dài ngày (6 đến 15 tháng, nghiên cứu CLASS), 5.800 bệnh nhân viêm xương-khớp và 2.200 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp đã được sử dụng celecoxib liều 400 mg, ngày 2 lần (cao gấp lần lượt 4 lần và 2 lần liều đề nghị để điều trị viêm xương khớp và viêm khớp dạng thấp), ibuprofen 800 mg, ngày 3 lần hoặc diclofenac 75 mg, ngày 2 lần (đều dùng các mức liều điều trị). 22% số bệnh nhân tham gia nghiên cứu này sử dụng đồng thời acid acetylsalicylic liều thấp (≤ 325 mg/ngày), chủ yếu để dự phòng biến cố tim mạch. Với tiêu chí nghiên cứu chính là biến chứng loét (được định nghĩa là xuất huyết, thủng hoặc tắc đường tiêu hóa), celecoxib không có sự khác biệt đáng kể so với từng thuốc ibuprofen hay diclofenac. Tương tự, với nhóm sử dụng NSAID kết hợp, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về biến chứng loét (nguy cơ tương đối là 0,77; khoảng tin cậy 95% là 0,41-1,46 dựa trên đánh giá toàn bộ thời gian nghiên cứu). Với tiêu chí nghiên cứu kết hợp là biến chứng loét có triệu chứng, tỉ lệ này ở nhóm dùng celecoxib thấp hơn rõ rệt so với ở nhóm dùng NSAID, nguy cơ tương đối là 0,66; khoảng tin cậy 95% là 0,45-0,97 nhưng không có sự khác biệt giữa celecoxib và diclofenac. Những bệnh nhân sử dụng celecoxib và dùng đồng thời acid acetylsalicylic liều thấp có tỉ lệ biến chứng loét cao gấp 4 lần so với ở nhóm dùng celecoxib đơn độc. Tỉ lệ giảm hemoglobin có ý nghĩa lâm sàng (> 2 g/dL), được khẳng định qua lặp lại xét nghiệm máu, ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng celecoxib thấp hơn rõ rệt so với ở nhóm dùng NSAID (nguy cơ tương đối là 0,29; khoảng tin cậy 95% là 0,17 - 0,48). Tỉ lệ biến cố thấp hơn rõ rệt ở nhóm dùng celecoxib dù có hoặc không sử dụng acid acetylsalicylic.

Trong một nghiên cứu tiến cứu, phân nhóm ngẫu nhiên kéo dài 24 tuần về độ an toàn trên bệnh nhân ≥ 60 tuổi hoặc có tiền sử loét dạ dày - tá tràng (bệnh nhân sử dụng ASA bị loại khỏi nghiên cứu), tỉ lệ bệnh nhân bị giảm hemoglobin (≥ 2 g/dL) và/hoặc hematocrit ($\geq 10\%$) đã xác định hoặc được cho là có nguyên nhân từ đường tiêu hóa ở nhóm điều trị bằng celecoxib với liều 200 mg, ngày 2 lần (N=2.238) thấp hơn so với bệnh nhân sử dụng diclofenac dạng viên phóng thích kéo dài với liều 75 mg, ngày 2 lần cùng với omeprazol 20 mg, ngày một lần (N=2.246) (0,2% so với 1,1% với nguyên nhân từ đường tiêu hóa đã xác định, $p=0,004$; 0,4% so với 2,4% với nguyên nhân được cho là từ đường tiêu hóa, $p=0,0001$). Tỉ lệ các biến chứng tiêu hóa có biểu hiện lâm sàng như thủng, tắc hoặc xuất huyết rất thấp và không có sự khác biệt giữa các nhóm điều trị (4-5 ca mỗi nhóm).

Độ an toàn trên tim mạch qua các nghiên cứu dài ngày trên bệnh nhân có vùi polyp tuyến

Hai nghiên cứu trên bệnh nhân có vùi polyp tuyến đã được tiến hành với celecoxib là thử nghiệm APC (dự phòng u tuyến bằng celecoxib) và thử nghiệm PreSAP (dự phòng Polyp tuyến tự phát). Trong thử nghiệm APC, có sự gia tăng tiêu chí nghiên cứu hỗn hợp phụ thuộc liều dùng bao gồm tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ (đã khẳng định) khi dùng celecoxib so với dùng giả dược trong 3 năm điều trị. Thử nghiệm PreSAP không cho thấy sự gia tăng có ý nghĩa thống kê nguy cơ với cùng tiêu chí nghiên cứu hỗn hợp.

Trong thử nghiệm APC, với tiêu chí nghiên cứu hỗn hợp (đã khẳng định) bao gồm tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ, nguy cơ tương đối khi dùng celecoxib so với dùng giả dược là 3,4 (khoảng tin cậy 95% là 1,4 - 8,5) khi sử dụng celecoxib 400 mg, ngày 2 lần và là 2,8 (khoảng tin cậy 95% là 1,1 - 7,2) khi dùng 200 mg, ngày 2 lần. Tần suất tích lũy của tiêu chí nghiên cứu hỗn hợp trong 3 năm ở các nhóm dùng celecoxib lần lượt là 3,0% (20/671 bệnh nhân) và 2,5% (17/685 bệnh nhân) so với 0,9% (6/679 bệnh nhân) ở nhóm dùng giả dược. Sự gia tăng này ở cả hai nhóm liều celecoxib so với giả dược chủ yếu là do tăng tỉ lệ nhồi máu cơ tim.

Trong thử nghiệm PreSAP, nguy cơ tương đối ở nhóm dùng celecoxib 400 mg, ngày 1 lần khi so sánh cùng tiêu chí nghiên cứu hỗn hợp (đã khẳng định) là 1,2 (khoảng tin cậy 95% là 0,6 - 2,4) so với dùng giả dược. Tần suất tích lũy của tiêu chí nghiên cứu hỗn hợp này trong 3 năm lần lượt là 2,3% (21/933 bệnh nhân) và 1,9% (12/628 bệnh nhân). Tần suất nhồi máu cơ tim (đã khẳng định) là 1,0% (9/933 bệnh nhân) khi dùng celecoxib 400 mg ngày 1 lần và 0,6% (4/628 bệnh nhân) ở nhóm dùng giả dược.

Dữ liệu từ một nghiên cứu dài ngày thứ ba là ADAPT (thử nghiệm dự phòng chống viêm trong bệnh Alzheimer) không cho thấy sự gia tăng đáng kể nguy cơ trên tim mạch khi dùng celecoxib 200 mg, ngày 2 lần so với dùng giả dược. Nguy cơ tương đối khi dùng celecoxib 200 mg, ngày 2 lần so với dùng giả dược khi đánh giá cùng tiêu chí nghiên cứu hỗn hợp (tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim, đột quy) là 1,14 (khoảng tin cậy 95% là 0,61 - 2,12). Tần suất nhồi máu cơ tim là 1,1% (8/717 bệnh nhân) khi dùng celecoxib 200 mg, ngày 2 lần và 1,2% (13/1.070 bệnh nhân) khi dùng giả dược.

Đặc tính dược động học:

Hấp thu:

Celecoxib được hấp thu tốt, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khoảng 2-3 giờ. Sử dụng trong bữa ăn (giàu chất béo) làm chậm hấp thu khoảng 1 giờ.

Phân bố:

Celecoxib có dược động học phụ thuộc liều dùng và thời gian trong khoảng liều điều trị. Tỷ lệ gắn protein huyết tương là khoảng 97% với các mức nồng độ điều trị trong huyết tương và thuốc không ưu tiên gắn với hồng cầu. Thời gian bán thải là 8-12 giờ. Nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định trong huyết tương đạt được trong vòng 5 ngày điều trị. Hoạt tính dược lý là của thuốc ban đầu. Các chất chuyển hóa chính được tìm thấy trong tuần hoàn không có hoạt tính trên COX-1 hoặc COX-2.

Chuyển hóa:

Quá trình chuyển hóa celecoxib chủ yếu được thực hiện qua trung gian cytochrom P450 2C9. Ba chất chuyển hóa không có hoạt tính ức chế COX-1 hoặc COX-2 đã được xác định trong huyết tương người bao gồm một alcol chính, acid carboxylic tương ứng và dạng liên hợp glucuronid.

Hoạt tính của cytochrom P450 2C9 giảm xuống ở bệnh nhân mang đa hình di truyền làm giảm hoạt tính enzym, chẳng hạn bệnh nhân mang đồng hợp tử đa hình CYP2C9*3.

Trong một nghiên cứu dược động học sử dụng celecoxib 200 mg ngày một lần trên người tình nguyện khỏe mạnh mang kiểu gen CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 hoặc CYP2C9*3/*3, trị số C_{max} và AUC_{0-24} của celecoxib trung bình vào ngày 7 ở bệnh nhân mang kiểu gen CYP2C9*3/*3 cao gấp lần lượt 4 lần và 7 lần so với ở bệnh nhân mang các kiểu gen khác. Trong 3 nghiên cứu riêng rẽ sử dụng đơn liều, trong đó có tổng số 5 bệnh nhân mang kiểu gen CYP2C9*3/*3, trị số AUC_{0-24} khi dùng liều duy nhất tăng khoảng 3 lần so với ở những người có mức độ chuyển hóa bình thường. Tần suất kiểu gen *3/*3 đồng hợp tử được ước lượng là 0,3-1,0% ở các tộc người khác nhau.

Bệnh nhân đã được biết hoặc nghi ngờ là có CYP2C9 chuyển hóa yếu dựa trên tiền sử/kinh nghiệm với các cơ chất khác của CYP2C9 cần thận trọng khi sử dụng celecoxib (xem mục Liều lượng và cách dùng).

Không phát hiện sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về các thông số dược động học của celecoxib giữa người da đen và người da trắng cao tuổi.

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

Thải trừ:

Celecoxib được thải trừ chủ yếu qua chuyển hóa. Dưới 1% liều dùng được bài tiết dưới dạng không biến đổi qua nước tiểu. Dao động về nồng độ celecoxib giữa các cá thể là khoảng 10 lần.

Suy gan:

So với người có chức năng gan bình thường, bệnh nhân suy gan nhẹ có trị số C_{max} của celecoxib trung bình tăng 53% và AUC tăng 26%. Mức tăng các trị số tương ứng ở bệnh nhân suy gan mức độ trung bình lần lượt là 41% và 146%. Khả năng chuyển hóa ở bệnh nhân suy

gan nhẹ đến trung bình có tương quan chặt chẽ nhất với trị số albumin. Nên bắt đầu điều trị với liều bằng nửa liều đề nghị ở bệnh nhân suy gan mức độ trung bình (nồng độ albumin huyết thanh từ 25-35 g/L). Bệnh nhân suy gan nặng (albumin huyết thanh < 25 g/L) chưa được nghiên cứu và celecoxib bị chống chỉ định ở nhóm bệnh nhân này.

Suy thận:

Kinh nghiệm sử dụng celecoxib cho bệnh nhân suy thận còn ít. Dược động học của celecoxib chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận nhưng ít có khả năng thay đổi rõ rệt ở những bệnh nhân này. Do đó, cần thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân suy thận. Chống chỉ định celecoxib trong trường hợp suy thận nặng.

Chỉ định điều trị:

Làm giảm triệu chứng trong điều trị thoái hóa khớp, viêm khớp dạng thấp và viêm cột sống dính khớp.

Quyết định kê đơn thuốc ức chế chọn lọc COX-2 phải dựa trên đánh giá nguy cơ toàn thể của từng bệnh nhân (xem mục Chống chỉ định và Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng).

Celecoxib được chỉ định cho người lớn.

Liều lượng và cách dùng:

Do nguy cơ trên tim mạch của celecoxib có thể tăng lên theo liều dùng và thời gian sử dụng, nên dùng thuốc trong thời gian ngắn nhất có thể và với liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả điều trị. Cần định kỳ đánh giá lại nhu cầu phải giảm triệu chứng của bệnh nhân cũng như đáp ứng với thuốc, đặc biệt là ở bệnh nhân thoái hóa khớp (xem mục Chống chỉ định, Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng, Tác dụng không mong muốn và Đặc tính dược lực học).

Liều lượng:

Thoái hóa khớp: Liều đề nghị thông thường hàng ngày là 200 mg, **ngày 1 lần hoặc chia làm 2 lần**. Ở một số bệnh nhân không đạt được thuyên giảm triệu chứng thỏa đáng, tăng liều lên 200 mg, ngày 2 lần có thể giúp cải thiện hiệu quả điều trị. Nếu lợi ích điều trị không tăng lên sau 2 tuần, nên cân nhắc các lựa chọn điều trị khác.

Viêm khớp dạng thấp: Liều khởi đầu đề nghị hàng ngày là 200 mg, **chia làm 2 lần**. (Không thể sử dụng mức liều này với chế phẩm này. Có những chế phẩm khác với hàm lượng 100 mg celecoxib).

Nếu cần, sau đó có thể tăng liều lên 200 mg, ngày 2 lần. Nếu lợi ích điều trị không tăng lên sau 2 tuần, nên cân nhắc các lựa chọn điều trị khác.

Viêm cột sống dính khớp: Liều đề nghị hàng ngày là 200 mg, **ngày 1 lần hoặc chia làm 2 lần**. Ở một vài bệnh nhân không đạt được thuyên giảm triệu chứng thỏa đáng, tăng liều lên 400 mg, ngày 1 lần hoặc chia làm 2 lần có thể giúp cải thiện hiệu quả điều trị. Nếu lợi ích điều trị không tăng lên sau 2 tuần, nên cân nhắc các lựa chọn điều trị khác.

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

Bệnh nhân cao tuổi (> 65 tuổi): Giống như ở bệnh nhân là người lớn trẻ tuổi, nên sử dụng liều khởi đầu 200 mg/ngày. Nếu cần, sau đó có thể tăng liều lên 200 mg, ngày 2 lần. Cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng cho người cao tuổi có cân nặng dưới 50 kg (xem mục Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng và Đặc tính dược động học).

Bệnh nhân nhi: Celecoxib không được chỉ định cho trẻ em.

Suy gan: Ở bệnh nhân đã xác định là suy gan mức độ trung bình (nồng độ albumin huyết thanh từ 25-35 g/L), nên bắt đầu điều trị với liều bằng nửa liều đề nghị. Chưa có đủ kinh nghiệm điều trị cho bệnh nhân xơ gan (xem mục Chống chỉ định, Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng và Đặc tính dược động học).

Suy thận: Chưa có đủ kinh nghiệm sử dụng celecoxib cho bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ hoặc trung bình; do đó, cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân này (xem mục Chống chỉ định, Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng và Đặc tính dược động học).

Người có CYP2C9 chuyển hóa yếu: Do tăng nguy cơ gặp phải những phản ứng bất lợi phụ thuộc liều dùng, cần thận trọng khi sử dụng celecoxib cho bệnh nhân đã được biết hoặc nghi

ngờ có CYP2C9 chuyển hóa yếu dựa trên kiểu gen hoặc tiền sử/kinh nghiệm với các cơ chất khác của CYP2C9. Cần nhắc giảm liều còn một nửa liều đề nghị thấp nhất (xem mục Đặc tính dược động học).

Cách dùng:

Dùng theo đường uống.

Có thể uống celecoxib trong hoặc ngoài bữa ăn. Nên nuốt cả viên với nước.

Chống chỉ định:

Quá mẫn với celecoxib hoặc bất kì tá dược nào liệt kê trong danh mục tá dược: Lactose monohydrat, natri laurilsulfat, povidon, natri croscarmellose, silic dạng keo khan, magnesi stearat loại thực vật, titan dioxide (CI=77891, E-171), oxid sắt vàng (E-172, CI=77492), gelatin. Đã biết là quá mẫn với sulfonamid.

Loét dạ dày thể hoạt động hoặc xuất huyết tiêu hóa.

Bệnh nhân đã từng bị hen phế quản, viêm mũi cấp, polyp mũi, phù mạch thần kinh, mày đay hoặc các phản ứng kiểu dị ứng khác sau khi dùng acid acetylsalicylic hoặc các NSAID như thuốc ức chế COX-2 (cyclooxygenase-2).

Phụ nữ mang thai và phụ nữ trong độ tuổi mang thai trừ khi sử dụng một biện pháp tránh thai có hiệu quả (xem mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác). Celecoxib cho thấy khả năng gây dị tật ở hai loài động vật nghiên cứu (xem mục Sinh sản, có thai và cho con bú). Chưa rõ nguy cơ tiềm tàng ở người, nhưng không thể loại trừ nguy cơ này.

Phụ nữ cho con bú (xem mục Sinh sản, có thai và cho con bú).

Rối loạn chức năng gan nặng (nồng độ albumin huyết thanh < 25 g/L hoặc chỉ số Child-Pugh ≥ 10).

Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ước lượng < 30 mL/phút.

Bệnh viêm ruột.

Suy tim sung huyết (Độ II-IV theo phân loại NYHA).

Bệnh tim thiếu máu đã xác định, bệnh động mạch ngoại biên và/hoặc bệnh mạch máu não.

Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng:

Các biến chứng ở đường tiêu hóa trên [thủng, loét hoặc xuất huyết (PUB)] đã xuất hiện ở bệnh nhân điều trị bằng celecoxib, một vài trong số này dẫn đến tử vong. Cần thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân có nguy cơ cao tiến triển biến chứng ở đường tiêu hóa do NSAID; người cao tuổi, bệnh nhân sử dụng đồng thời bất kì NSAID nào khác hoặc acid acetylsalicylic hay bệnh nhân có tiền sử mắc bệnh ở đường tiêu hóa như loét hoặc xuất huyết tiêu hóa.

Nguy cơ gặp ảnh hưởng bất lợi trên đường tiêu hóa (loét tiêu hoặc hoặc các biến chứng khác trên đường tiêu hóa) tăng thêm khi celecoxib được sử dụng đồng thời với acid acetylsalicylic (kể cả ở các mức liều thấp).

Sự khác biệt rõ rệt về độ an toàn trên đường tiêu hóa khi sử dụng thuốc ức chế chọn lọc COX-2 + acid acetylsalicylic so với dùng NSAID + acid acetylsalicylic chưa được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng kéo dài (xem mục Đặc tính dược lực học).

Cần tránh sử dụng đồng thời celecoxib và một NSAID không phải aspirin.

Tình trạng gia tăng số lượng biến cố nghiêm trọng trên tim mạch, chủ yếu là nhồi máu cơ tim đã được ghi nhận trong một nghiên cứu có đối chứng giả dược kéo dài trên bệnh nhân mắc vảy polyp tuyến điều trị bằng celecoxib với liều 200 mg, ngày 2 lần và 400 mg, ngày 2 lần so với ở nhóm dùng giả dược (xem mục Đặc tính dược lực học).

Do nguy cơ trên tim mạch của celecoxib có thể tăng lên theo liều dùng và thời gian sử dụng, nên dùng thuốc trong thời gian ngắn nhất có thể và với liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả điều trị. Cần định kỳ đánh giá lại nhu cầu phải giảm triệu chứng của bệnh nhân cũng như đáp ứng với thuốc, đặc biệt là ở bệnh nhân thoái hóa khớp (xem mục Liều lượng và cách dùng, Chống chỉ định, Tác dụng không mong muốn và Đặc tính dược lực học).

Bệnh nhân mang các yếu tố nguy cơ rõ rệt của các biến cố tim mạch (như tăng huyết áp, tăng lipid máu, đái tháo đường, hút thuốc) chỉ nên điều trị bằng celecoxib sau khi đã cân nhắc cẩn thận (xem mục Đặc tính dược lực học).

Các thuốc ức chế chọn lọc COX-2 không thay thế cho acid acetylsalicylic trong dự phòng tắc mạch do huyết khối do không có tác dụng kháng tiểu cầu. Do đó, không nên ngừng sử dụng thuốc kháng tiểu cầu (xem mục Đặc tính dược lực học).

Tương tự như các thuốc khác đã được biết là ức chế tổng hợp prostaglandin, tình trạng ứ dịch và phù đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng celecoxib. Do ức chế prostaglandin có thể làm xấu thêm chức năng thận và tình trạng ứ dịch, cần thận trọng khi sử dụng celecoxib cho bệnh nhân có tiền sử suy tim, rối loạn chức năng thất trái hoặc tăng huyết áp cũng như ở bệnh nhân bị phù từ trước bất kể nguyên nhân. Cũng cần thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu hoặc bệnh nhân có nguy cơ giảm thể tích máu.

Tương tự như tất cả các NSAID, celecoxib có thể gây xuất hiện tăng huyết áp mới hoặc làm nặng thêm tình trạng tăng huyết áp sẵn có từ trước, cả hai trường hợp đều có thể làm tăng tần suất biến cố tim mạch. Do đó, cần giám sát chặt chẽ huyết áp khi bắt đầu điều trị bằng celecoxib và trong suốt quá trình điều trị.

Tổn thương chức năng thận hoặc gan và đặc biệt là rối loạn chức năng tim thường dễ xảy ra hơn ở bệnh nhân cao tuổi và do đó, cần duy trì việc giám sát y tế thích hợp ở những bệnh nhân này.

Các NSAID như celecoxib có thể gây độc tính trên thận. Các thử nghiệm lâm sàng với celecoxib cho thấy ảnh hưởng của thuốc trên thận tương tự như với các NSAID so sánh. Bệnh nhân có nguy cơ độc thận cao nhất là những người bị suy thận, suy tim, rối loạn chức năng gan, bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và người cao tuổi (xem mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác). Những bệnh nhân này cần được giám sát cẩn thận trong khi điều trị bằng celecoxib.

Một số trường hợp gặp phản ứng nghiêm trọng ở gan, kể cả viêm gan bùng phát (một số ca dẫn đến tử vong), hoại tử gan và suy gan (một số ca dẫn đến tử vong hoặc cần ghép gan) đã được ghi nhận khi dùng celecoxib. Trong số các trường hợp đã báo cáo thời gian xuất hiện, hầu hết các biến cố bất lợi nghiêm trọng ở gan tiến triển trong vòng 1 tháng sau khi bắt đầu điều trị bằng celecoxib (xem mục Tác dụng không mong muốn).

Nếu trong quá trình điều trị, chức năng của bất kỳ hệ cơ quan nào của bệnh nhân xấu đi như mô tả trên đây, cần áp dụng các biện pháp xử trí thích hợp và nên cân nhắc ngừng điều trị bằng celecoxib.

Celecoxib ức chế CYP2D6. Mặc dù celecoxib không phải thuốc ức chế mạnh enzyme này, việc giảm liều có thể cần thiết đối với những thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6 phải dò liều theo từng bệnh nhân (xem mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân đã được xác định là có CYP2C9 chuyển hóa yếu (xem mục Dược động học).

Các phản ứng nghiêm trọng trên da, một số gây tử vong, bao gồm viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc đã được ghi nhận với tần suất rất hiếm gặp do sử dụng celecoxib (xem mục Tác dụng không mong muốn). Bệnh nhân có nguy cơ gặp phải các phản ứng này cao nhất vào giai đoạn sớm của quá trình điều trị: Thời điểm xuất hiện phản ứng trong đa số trường hợp là trong vòng 1 tháng điều trị. Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (bao gồm phản vệ, phù mạch và phát ban do thuốc kèm theo tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS hay hội chứng quá mẫn) đã được ghi nhận ở bệnh nhân sử dụng celecoxib (xem mục Tác dụng không mong muốn). Bệnh nhân có tiền sử dị ứng với sulfonamid hoặc gặp bất kỳ dị ứng thuốc nào có thể có nguy cơ gặp phải các phản ứng nghiêm trọng trên da và phản ứng quá mẫn cao hơn (xem mục Chống chỉ định). Cần ngừng sử dụng celecoxib ngay khi xuất hiện phát ban lần đầu tiên, tổn thương niêm mạc hoặc bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào khác.

Celecoxib có thể che lấp tình trạng sốt và các dấu hiệu viêm khác.

Ở bệnh nhân điều trị đồng thời bằng warfarin, các biến cố xuất huyết nghiêm trọng đã được ghi nhận. Cần thận trọng khi sử dụng kết hợp celecoxib cùng với warfarin và các thuốc chống đông dùng theo đường uống khác (xem mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Cảnh báo về tá dược:

Thuốc có chứa lactose. Bệnh nhân gặp các bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp galatose, thiếu men Lap lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Nguy cơ huyết khối tim mạch:

Các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), không phải aspirin, dùng đường toàn thân, có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối tim mạch, bao gồm cả nhồi máu cơ tim và đột quỵ, có thể dẫn đến tử vong. Nguy cơ này có thể xuất hiện sớm trong vài tuần đầu dùng thuốc và có thể tăng lên theo thời gian dùng thuốc. Nguy cơ huyết khối tim mạch được ghi nhận chủ yếu ở liều cao.

Bác sĩ cần đánh giá định kỳ sự xuất hiện của các biến cố tim mạch, ngay cả khi bệnh nhân không có các triệu chứng tim mạch trước đó. Bệnh nhân cần được cảnh báo về các triệu chứng của biến cố tim mạch nghiêm trọng và cần thăm khám bác sĩ ngay khi xuất hiện các triệu chứng này.

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

Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác:

Tương tác dược lực học:

Cần giám sát hoạt tính chống đông, đặc biệt trong vài ngày đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị hoặc thay đổi liều celecoxib ở bệnh nhân sử dụng warfarin hoặc các thuốc chống đông khác do những bệnh nhân này bị tăng nguy cơ gặp phải các biến chứng xuất huyết. Do đó, bệnh nhân đang sử dụng các thuốc chống đông theo đường uống cần được giám sát chặt chẽ thời gian prothrombin INR, đặc biệt trong vài ngày đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị hoặc thay đổi liều celecoxib (xem mục Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng). Các biến cố xuất huyết do tăng thời gian prothrombin đã được ghi nhận, chủ yếu là ở người cao tuổi, bệnh nhân sử dụng đồng thời celecoxib cùng với warfarin, một số trường hợp bị tử vong.

NSAID có thể làm giảm tác dụng của thuốc lợi tiểu và các thuốc chống tăng huyết áp. Tương tự như các NSAID, nguy cơ suy thận cấp, thường có thể hồi phục có thể tăng tăng lên ở một số bệnh nhân bị tổn thương chức năng thận (như bệnh nhân bị mất nước, bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu hoặc bệnh nhân cao tuổi) khi các thuốc ức chế men chuyển angiotensin hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II được sử dụng kết hợp với NSAID như celecoxib. Do đó, cần thận trọng khi dùng kết hợp các thuốc này, đặc biệt là ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần được bù đủ nước và cần cân nhắc giám sát chức năng thận sau khi bắt đầu dùng đồng thời các thuốc và định kì sau đó.

Trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 28 ngày trên bệnh nhân bị tăng huyết áp giai đoạn I và II đã được kiểm soát bằng lisinopril, sử dụng celecoxib 200 mg, ngày 2 lần không gây tăng có ý nghĩa lâm sàng huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương trung bình hàng ngày so với dùng giả dược, xác định bằng cách theo dõi huyết áp động 24 giờ. Trong số bệnh nhân điều trị bằng celecoxib 200 mg, ngày 2 lần, 48% bệnh nhân được xem là không đáp ứng với lisinopril ở lần thăm khám cuối cùng (được định nghĩa là huyết áp tâm trương > 90 mmHg hoặc huyết áp tâm trương tăng > 10% so với ban đầu) so với 27% bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược; sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

Sử dụng đồng thời NSAID cùng với ciclosporin hoặc tacrolimus làm tăng tác dụng gây độc trên thận của ciclosporin và tacrolimus. Cần giám sát chức năng thận khi dùng đồng thời celecoxib cùng với bất kì thuốc nào trong số này.

Có thể sử dụng celecoxib cùng với acid acetylsalicylic liều thấp nhưng celecoxib không thay thế được acid acetylsalicylic trong dự phòng tim mạch. Trong các nghiên cứu đã công bố, tương tự như các NSAID khác, tình trạng tăng nguy cơ loét tiêu hóa hoặc các biến chứng tiêu hóa khác đã được ghi nhận khi dùng đồng thời celecoxib cùng với acid acetylsalicylic liều thấp so với dùng celecoxib đơn độc (xem mục Đặc tính dược lực học).

Tương tác dược động học:

Ảnh hưởng của celecoxib đến các thuốc khác:

Celecoxib là một thuốc ức chế CYP2D6. Trong quá trình điều trị bằng celecoxib, nồng độ cơ chất của CYP2D6 là dextromethorphan trong huyết tương tăng 136%. Nồng độ các thuốc là cơ chất của enzyme này trong huyết tương có thể tăng lên khi celecoxib được dùng đồng thời. Ví dụ về các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6 là thuốc chống trầm cảm (ba vòng và SSRI), thuốc an thần, thuốc chống loạn nhịp... Khi bắt đầu điều trị bằng celecoxib, có thể cần giảm và dò liều các cơ chất của CYP2D6, cho từng bệnh nhân hoặc tăng liều các cơ chất này khi ngừng sử dụng celecoxib.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy khả năng celecoxib ức chế quá trình chuyển hóa xúc tác bởi CYP2C19. Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của tương tác *in vitro* này. Ví dụ về các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C19 là diazepam, citalopram và imipramin.

Trong một nghiên cứu về tương tác, celecoxib không gây ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến được động học của các thuốc tránh thai dùng theo đường uống (1 mg norethisterone /35 µg ethinylestradiol).

Celecoxib không ảnh hưởng đến được động học của tolbutamid (cơ chất của CYP2C9) hoặc glibenclamid ở mức độ có ý nghĩa lâm sàng.

Ở bệnh nhân mắc viêm khớp dạng thấp, celecoxib không ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến được động học (độ thanh thải trong huyết tương hoặc thanh thải qua thận) của methotrexat (với các mức liều điều trị viêm khớp dạng thấp). Tuy nhiên, cần cân nhắc giám sát toàn diện độc tính do methotrexat khi phối hợp hai thuốc này.

Ở người khỏe mạnh, sử dụng đồng thời celecoxib 200 mg, ngày 2 lần cùng với 450 mg lithi, ngày 2 lần làm tăng C_{max} trung bình của lithi thêm 16% và tăng AUC thêm 18%. Do đó, cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân đang điều trị bằng lithi khi bắt đầu hoặc ngừng sử dụng celecoxib.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến celecoxib:

Ở những người có CYP2C9 chuyển hóa yếu và có nồng độ celecoxib toàn thân tăng, dùng đồng thời các thuốc ức chế CYP2C9 có thể làm tăng thêm nồng độ celecoxib. Cần tránh phối hợp các thuốc này ở những người có CYP2C9 chuyển hóa yếu (xem mục Liều lượng và cách dùng và Đặc tính được động học).

Do celecoxib chủ yếu được chuyển hóa bởi CYP2C9, nên dùng liều bằng nửa liều đề nghị ở bệnh nhân đang sử dụng fluconazol. Sử dụng đồng thời 200 mg celecoxib, liều duy nhất cùng với 200 mg fluconazol, một thuốc ức chế mạnh CYP2C9, ngày một lần làm tăng C_{max} trung bình của celecoxib thêm 60% và tăng AUC thêm 130%. Dùng đồng thời các thuốc cảm ứng CYP2C9 như rifampicin, carbamazepin và barbiturat có thể làm giảm nồng độ celecoxib trong huyết tương.

Ketoconazol hoặc các antacid chưa được ghi nhận là ảnh hưởng đến được động học của celecoxib.

Sinh sản, có thai và cho con bú:

Phụ nữ có thai:

Chưa có dữ liệu lâm sàng về phụ nữ có thai phơi nhiễm với celecoxib. Các nghiên cứu trên động vật (chuột và thỏ) cho thấy độc tính với sinh sản, kể cả dị tật (xem mục Chống chỉ định). Chưa rõ nguy cơ tiềm tàng ở phụ nữ có thai, nhưng không thể loại trừ nguy cơ này. Tương tự như các thuốc khác ức chế tổng hợp prostaglandin, celecoxib có thể gây trớ trêu cung và động sớm ống động mạch trong 3 tháng cuối của thai kỳ. Chống chỉ định celecoxib cho phụ nữ có thai và phụ nữ nghi ngờ mang thai (xem mục Chống chỉ định và Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng). Nếu phụ nữ có thai trong quá trình điều trị, cần ngừng sử dụng celecoxib.

Phụ nữ cho con bú:

Celecoxib được tiết vào sữa chuột với nồng độ tương tự như trong huyết tương. Sử dụng celecoxib cho một số lượng giới hạn phụ nữ cho con bú cho thấy một lượng rất nhỏ celecoxib được tiết vào sữa. Phụ nữ đang dùng celecoxib không nên cho con bú.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Bệnh nhân bị hoa mắt, chóng mặt hoặc ngủ gà trong khi dùng celecoxib cần tránh lái xe hoặc vận hành máy móc.

Tác dụng không mong muốn:

Các phản ứng bất lợi được liệt kê theo hệ cơ quan và sắp xếp theo tần suất trong **Bảng 1**, dựa trên dữ liệu thu được từ các nguồn sau:

- Các phản ứng bất lợi ghi nhận được ở bệnh nhân bị thoái hóa khớp và viêm khớp dạng thấp với tần suất trên 0,01% và cao hơn so với ở nhóm dùng giả dược trong 12 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược và/hoặc hoạt chất trong thời gian 12 tuần với các mức liều celecoxib hàng ngày từ 100 mg đến 800 mg. Trong các nghiên cứu bổ sung sử dụng các NSAID không chọn lọc so sánh, 7.400 bệnh nhân viêm khớp đã được điều trị bằng celecoxib với liều hàng ngày tới 800 mg, kể cả khoảng 2.300 bệnh nhân được điều trị trong 1 năm hoặc lâu hơn. Các phản ứng bất lợi ghi nhận được với celecoxib trong các nghiên cứu bổ sung này phù hợp với những phản ứng xuất hiện ở bệnh nhân bị thoái hóa khớp và viêm khớp dạng thấp được liệt kê trong **Bảng 1**.
- Các phản ứng bất lợi được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị bằng celecoxib liều 400 mg hàng ngày với tần suất cao hơn so với ở nhóm dùng giả dược trong các thử nghiệm dự phòng polyp kéo dài trong thời gian tới 3 năm (các thử nghiệm APC và PreSAP; xem mục Đặc tính dược lực học, Đặc tính dược lực học: Độ an toàn trên tim mạch - Các nghiên cứu dài ngày trên bệnh nhân mắc vôi polyp tuyến).
- Các phản ứng bất lợi ghi nhận được trong quá trình theo dõi sau khi thuốc được lưu hành được báo cáo tự phát, ước lượng có > 70 triệu bệnh nhân đã được điều trị bằng celecoxib (với các mức liều, thời gian và chỉ định khác nhau). Do không phải tất cả các phản ứng bất lợi đều được thông báo đến cơ sở sở hữu giấy phép lưu hành và nằm trong cơ sở dữ liệu về độ an toàn, không thể xác định chắc chắn tần suất của các phản ứng này.

Bảng 1. Các phản ứng bất lợi do thuốc trong các thử nghiệm lâm sàng với celecoxib và trong quá trình theo dõi sau khi thuốc được lưu hành (sử dụng các thuật ngữ MedDRA)^{1,2}.

Các mức tần suất được định nghĩa theo quy ước sau: Rất hay gặp ($\geq 1/10$); Hay gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $1/100$); Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); Chưa rõ tần suất (chưa thể ước lượng được tần suất từ dữ liệu hiện có) (Theo dõi sau khi thuốc được lưu hành)³

Hệ cơ quan/Tần suất	Phản ứng bất lợi do thuốc
Nhiễm khuẩn và nhiễm khuẩn lan tỏa	
Hay gặp:	Viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, nhiễm khuẩn đường tiết niệu
Rối loạn hệ tạo máu và hệ bạch huyết	
Ít gặp:	Thiếu máu
Hiếm gặp:	Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu
Chưa rõ tần suất:	Giảm toàn thể huyết cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	
Hay gặp:	Dị ứng nặng thêm
Chưa rõ tần suất:	Các phản ứng dị ứng nghiêm trọng, sốc phản vệ, phản vệ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Ít gặp:	Tăng kali máu
Hiếm gặp:	Tăng kali máu
Rối loạn tâm thần	
Hay gặp:	Mất ngủ
Ít gặp:	Lo âu, trầm cảm, mệt mỏi
Hiếm gặp:	Lú lẫn

Chưa rõ tần suất:	Áo giác
Rối loạn hệ thần kinh	
Hay gặp:	Chóng mặt, tăng trương lực cơ
Ít gặp:	Dị cảm, ngủ gà, nhồi máu não ¹
Hiếm gặp:	Mất điều hòa, thay đổi vị giác
Chưa rõ tần suất:	Đau đầu, động kinh nặng thêm, viêm màng não vô khuẩn, mất vị giác, mất khứu giác, xuất huyết nội sọ gây tử vong
Rối loạn mắt	
Ít gặp:	Mờ mắt
Chưa rõ tần suất:	Viêm kết mạc, xuất huyết nhãn cầu, tắc động mạch hoặc tĩnh mạch võng mạc
Rối loạn tai và mê lộ	
Ít gặp:	Ù tai, giảm thính lực ¹
Hiếm gặp:	Ù tai, giảm thính lực ¹
Rối loạn tim	
Hay gặp:	Nhồi máu cơ tim ¹
Ít gặp:	Suy tim, trống ngực, nhịp tim nhanh
Chưa rõ tần suất:	Loạn nhịp tim
Rối loạn mạch	
Rất hay gặp:	Tăng huyết áp ¹
Ít gặp:	Tăng huyết áp nặng thêm
Chưa rõ tần suất:	Nóng bừng, viêm mạch, tắc mạch phổi
Rối loạn hô hấp, vùng ngực và trung thất	
Hay gặp:	Viêm họng, viêm mũi, ho, khó thở ¹
Chưa rõ tần suất:	Co thắt phế quản
Rối loạn tiêu hóa	
Hay gặp:	Đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, đầy hơi, nôn ¹ , khó nuốt ¹
Ít gặp:	Táo bón, ợ hơi, viêm dạ dày, viêm miệng, tình trạng nặng thêm của viêm đường tiêu hóa
Hiếm gặp:	Loét tá tràng, dạ dày, thực quản và đại tràng, thủng ruột, viêm thực quản, đại tiện máu đen, viêm tụy
Chưa rõ tần suất:	Buồn nôn, xuất huyết tiêu hóa, viêm đại tràng/viêm đại tràng nặng thêm
Rối loạn gan mật	
Ít gặp:	Bất thường chức năng gan, tăng SGOT và SGPT
Hiếm gặp:	Tăng men gan
Chưa rõ tần suất:	Suy gan (đôi khi gây tử vong hoặc cần ghép gan), viêm gan bùng phát (đôi khi gây tử vong), hoại tử gan, viêm gan, vàng da
Rối loạn da và mô dưới da	
Hay gặp:	Phát ban, ngứa
Ít gặp:	Mày đay
Hiếm gặp:	Rụng tóc, nhạy cảm với ánh sáng
Chưa rõ tần suất:	Bầm máu, ban bong nước, viêm da tróc vảy, hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, phát ban do thuốc kèm theo tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) hoặc hội chứng quá mẫn, phù mạch, ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Ít gặp:	Chuột rút ở chân
Chưa rõ tần suất:	Đau khớp, viêm cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	
Ít gặp:	Tăng creatinin, tăng BUN
Chưa rõ tần suất:	Suy thận cấp, viêm mô thận kẽ, giảm natri máu

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	
Chưa rõ tần suất:	Rối loạn kinh nguyệt, không đặc hiệu
Rối loạn toàn thân và phản ứng tại vị trí sử dụng	
Hay gặp:	Các triệu chứng giống cúm, phù ngoại biên ứ dịch
Chưa rõ tần suất:	Đau ngực
¹ Các phản ứng bất lợi do thuốc xuất hiện trong các thử nghiệm dự phòng polyp trên bệnh nhân điều trị bằng celecoxib với liều 400 mg hàng ngày trong 2 thử nghiệm lâm sàng kéo dài 3 năm (các thử nghiệm APC và PreSAP). Các phản ứng bất lợi do thuốc kể trên trong các thử nghiệm dự phòng polyp chỉ là những phản ứng đã được ghi nhận trước đó trong quá trình theo dõi sau khi thuốc được lưu hành hoặc đã xuất hiện với tần suất hay gặp hơn trong các thử nghiệm về viêm khớp.	
² Ngoài ra, các phản ứng bất lợi trước đó chưa rõ được liệt kê sau đây xuất hiện trong các thử nghiệm dự phòng polyp trên bệnh nhân điều trị bằng celecoxib với liều 400 mg hàng ngày trong 2 thử nghiệm lâm sàng kéo dài 3 năm (các thử nghiệm APC và PreSAP): Hay gặp: Đau thắt ngực, hội chứng ruột kích thích, sỏi thận, tăng creatinin máu, phì đại tuyến tiền liệt lành tính, tăng cân. Ít gặp: Nhiễm <i>Helicobacter</i> , <i>Herpes zoster</i> , viêm quầng, viêm phế quản phổi, viêm mê lộ, nhiễm khuẩn lợi, u mỡ, đục dịch kính, xuất huyết kết mạc, huyết khối tĩnh mạch sâu, rối loạn giọng nói, xuất huyết do trĩ, đại tiện thường xuyên, loét miệng, viêm da dị ứng, nổi hạch, tiểu đêm, xuất huyết âm đạo, đau vú, gãy chi dưới, tăng natri máu.	
³ Các phản ứng bất lợi do thuốc được báo cáo tự phát tới cơ sở dữ liệu theo dõi độ an toàn trong khoảng thời gian ước lượng có > 70 triệu bệnh nhân đã được điều trị bằng celecoxib (với các mức liều, thời gian và chỉ định khác nhau). Do đó, không thể xác định chính xác tần suất của các phản ứng bất lợi này. Các phản ứng bất lợi do thuốc ở quần thể bệnh nhân sau khi thuốc được lưu hành chỉ là những phản ứng chưa được liệt kê trong các thử nghiệm về viêm khớp hoặc các thử nghiệm dự phòng polyp.	

Trong dữ liệu cuối (đã kết luận) từ các thử nghiệm APC và PreSAP trên bệnh nhân được điều trị bằng celecoxib với liều 400 mg hàng ngày trong thời gian 3 năm (dữ liệu gộp từ cả hai thử nghiệm; xem mục Đặc tính dược lực học để biết kết quả của từng thử nghiệm), tần suất nhồi máu cơ tim cao hơn nhóm dùng giả được 7,6 biến cố trên 1.000 bệnh nhân (ít gặp) và tần suất đột quỵ (không phân biệt loại đột quỵ) không cao hơn so với ở nhóm dùng giả được.

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

Báo cáo phản ứng bất lợi nghi ngờ:

Việc báo cáo phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi thuốc được lưu hành là rất quan trọng. Việc này cho phép giám sát liên tục cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc.

Thông báo cho bác sỹ bất kỳ tác dụng không mong muốn nào gặp phải trong quá trình dùng thuốc.

Quá liều:

Chưa có kinh nghiệm lâm sàng về quá liều. Các mức liều đơn tới 1.200 mg và đa liều tới 1.200 mg ngày 2 lần đã được sử dụng cho người khỏe mạnh trong 9 ngày mà không gây ra tác dụng bất lợi có ý nghĩa lâm sàng. Trong trường hợp nghi ngờ quá liều, cần áp dụng các biện pháp chăm sóc hỗ trợ thích hợp như rửa dạ dày, giám sát lâm sàng và nếu cần, áp dụng biện pháp điều trị triệu chứng.

Thăm phân máu thường không phải là biện pháp hiệu quả để loại thuốc do tỉ lệ liên kết với protein cao.

Tương kỵ:

Không có.

Hạn dùng:

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Những lưu ý đặc biệt về bảo quản:

Bảo quản dưới 30°C, ở nơi khô mát và thoáng mát, tránh ẩm.

Sản xuất tại Tây Ban Nha bởi:

Laboratorios Normon, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6, 28760 Tres Cantos (Madrid) - Spain (Tây Ban Nha)



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh