

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

SELEC-200

Viên nang cứng Celecoxib 200mg

Để xa tầm tay của trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Hãy giữ lại tờ thông tin này vì bạn có thể cần đọc lại lần nữa.

Nếu bạn muốn biết thêm thông tin hoặc nếu bạn có bất kỳ điều gì còn thắc mắc, vui lòng hỏi bác sĩ của bạn.

Nếu bạn thấy có xuất hiện bất kỳ tác dụng không mong muốn nào, hãy thông báo với bác sĩ của bạn.

THÀNH PHẦN

Hoạt chất: Mỗi viên nang cứng chứa celecoxib 200mg.

Tá dược: Lactose, Natri croscarmellose, Povidon k-30, Nước tinh khiết, Natri lauryl sulfat, Bột talc tinh khiết, Magnesi stearat, Nang EHG cỡ "2" màu nâu sẫm/vàng.

DẠNG BÀO CHẾ

Nang cứng cỡ "2" màu nâu sẫm/vàng chứa bột màu trắng.

CHỈ ĐỊNH

Celecoxib được chỉ định cho người lớn để giảm triệu chứng trong điều trị viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp và viêm cột sống dính khớp.

Quyết định kê đơn thuốc ức chế cyclooxygenase-2 (COX-2) chọn lọc nên dựa trên đánh giá rủi ro chung của từng bệnh nhân.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Do nguy cơ tim mạch của celecoxib có thể tăng theo liều và thời gian dùng, do vậy nên sử dụng trong thời gian ngắn nhất có thể với liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả. Nhu cầu của bệnh nhân trong việc giảm triệu chứng và đáp ứng với điều trị cần được đánh giá lại định kỳ, đặc biệt là ở những bệnh nhân bị viêm xương khớp.

Viêm xương khớp

Liều khuyến cáo hàng ngày thông thường là 200 mg một lần một ngày hoặc chia hai lần. Ở một số bệnh nhân, khi việc giảm triệu chứng không hiệu quả, tăng liều lên 200 mg một lần, hai lần một

ngày có thể sẽ tăng hiệu quả. Nếu hiệu quả điều trị không tăng sau 2 tuần, nên xem xét lựa chọn điều trị khác.

Viêm khớp dạng thấp

Liều hàng ngày khởi đầu được khuyến cáo là 200 mg chia hai lần. Nếu cần thiết, có thể tăng liều lên 200 mg một lần, hai lần một ngày. Nếu hiệu quả điều trị không tăng sau 2 tuần, nên xem xét lựa chọn điều trị khác.

Viêm cột sống dính khớp

Liều khuyến cáo hàng ngày là 200 mg một lần một ngày hoặc chia hai lần. Ở một số bệnh nhân, khi việc giảm triệu chứng không hiệu quả, tăng liều lên 400 mg một lần một ngày hoặc chia hai lần một ngày có thể sẽ tăng hiệu quả. Nếu hiệu quả điều trị không tăng sau 2 tuần, nên xem xét lựa chọn điều trị khác.

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

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi (>65 tuổi)

Cũng như trong nhóm trẻ hơn, nên khởi đầu với liều 200 mg một ngày. Nếu cần thiết có thể tăng lên 200 mg một lần, hai lần một ngày. Cần đặc biệt thận trọng ở người cao tuổi cân nặng nhỏ hơn 50 kg.

Bệnh nhân nhi

Celecoxib không được chỉ định cho trẻ em.

Bệnh nhân giảm chuyển hóa qua CYP2C9

Nhưng bệnh nhân đã được biết hoặc nghi ngờ chuyển hóa kém qua CYP2C9 dựa trên kiểu gen hoặc tiền sử trước đó với các cơ chất khác của CYP2C9 nên thận trọng khi dùng celecoxib do nguy cơ tác dụng phụ theo liều tăng lên. Cần xem xét giảm liều bằng một nửa liều thấp nhất được khuyến nghị.

Suy gan

Nên khởi đầu điều trị ở liều bằng một nửa liều khuyến nghị ở những bệnh nhân suy gan trung bình với albumin máu 25-35 g/l. Kinh nghiệm ở những bệnh nhân này chỉ giới hạn ở bệnh nhân xơ gan.

Suy thận

Kinh nghiệm điều trị bằng celecoxib ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình bị hạn chế, do đó bệnh nhân nên được điều trị cẩn thận.

Cách dùng

Viên nang celecoxib dùng đường uống.

Có thể uống thuốc cùng hoặc không cùng bữa ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Tiền sử mẫn cảm với sulfonamid.

Loét dạ dày hoạt động hoặc xuất huyết tiêu hóa.

Bệnh nhân bị hen suyễn, viêm mũi cấp tính, polyp mũi, phù nề loạn thần kinh mạch, nổi mề đay hoặc các kiểu dị ứng khác sau khi dùng acid acetylsalicylic (aspirin) hoặc các NSAID khác bao gồm thuốc ức chế COX-2.

Trong thai kỳ và ở phụ nữ có thể sẽ mang thai trừ khi sử dụng một phương pháp tránh thai hiệu quả. Celecoxib đã được chứng minh là gây ra dị tật ở hai loài động vật được nghiên cứu. Nguy cơ ở phụ nữ có thai chưa rõ nhưng không thể loại trừ.

Phụ nữ cho con bú.

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

Bệnh nhân có hệ số thanh thải creatinin ước tính <30 ml/phút.

Bệnh viêm ruột.

Suy tim sung huyết (NYHA II-IV).

Bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh động mạch ngoại vi và/hoặc bệnh mạch máu não.

KHUYẾN CÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG

Ảnh hưởng lên tim mạch

Tăng số lượng các biến cố tim mạch nghiêm trọng, chủ yếu là nhồi máu cơ tim đã được phát hiện trong một nghiên cứu lâm sàng dài hạn kiểm soát có giả dược trên các bệnh nhân bị polyp u tuyến rải rác được điều trị bằng celecoxib ở liều 200 mg một lần, hai lần một ngày và 400 mg một lần, hai lần một ngày, so với nhóm giả dược.

Do nguy cơ tim mạch của celecoxib có thể tăng theo liều và thời gian dùng, do vậy nên sử dụng trong thời gian ngắn nhất có thể với liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả. Nhu cầu của bệnh nhân trong việc giảm triệu chứng và đáp ứng với điều trị nên được đánh giá lại định kỳ, đặc biệt là ở những bệnh nhân bị viêm xương khớp.

Những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ đáng kể đối với các biến cố tim mạch (ví dụ như tăng huyết áp, tăng lipid máu, đái tháo đường, hút thuốc) chỉ nên được điều trị bằng celecoxib sau khi đã cân nhắc cẩn thận.

Các thuốc ức chế COX-2 chọn lọc không phải là thuốc thay thế acid acetylsalicylic trong dự phòng huyết khối do không có tác dụng kháng tiểu cầu. Vì vậy, không được ngừng điều trị kháng tiểu cầu.

Nguy cơ huyết khối tim mạch

Các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), không phải aspirin, dùng đường toàn thân, có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối tim mạch, bao gồm cả nhồi máu cơ tim và đột quỵ, có thể dẫn đến tử vong. Nguy cơ này có thể xuất hiện sớm trong vài tuần đầu dùng thuốc và có thể tăng lên theo thời gian dùng thuốc. Nguy cơ huyết khối tim mạch được ghi nhận chủ yếu ở liều cao. Bác sĩ cần đánh giá định kỳ sự xuất hiện của các biến cố tim mạch, ngay cả khi bệnh nhân không có các triệu chứng tim mạch trước đó. Bệnh nhân cần được cảnh báo về các triệu chứng của biến cố tim mạch nghiêm trọng và cần thăm khám bác sĩ ngay khi xuất hiện các triệu chứng này.

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

Ảnh hưởng lên tiêu hóa

Các ảnh hưởng lên đường tiêu hóa trên và dưới [thùng, loét, chảy máu (PUBs)], một số đe dọa tính mạng, xuất hiện ở những bệnh nhân điều trị celecoxib. Cần thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân có nguy cơ cao nhất bị các ảnh hưởng ở đường tiêu hóa do NSAID; người cao tuổi, bệnh nhân đang sử dụng bất kỳ NSAID nào khác hoặc dùng đồng thời với acid acetylsalicylic, glucocorticoid, bệnh nhân sử dụng cồn, hoặc bệnh nhân có tiền sử bệnh tiêu hóa, chẳng hạn loét hoặc chảy máu.

Nguy cơ ảnh hưởng lên đường tiêu hóa tăng thêm (loét hoặc các biến chứng khác của đường tiêu hóa), khi dùng đồng thời celecoxib với acid acetylsalicylic (thậm chí ở liều thấp). Sự khác biệt đáng kể về độ an toàn với đường tiêu hóa giữa các thuốc ức chế COX-2 chọn lọc + acid acetylsalicylic so với NSAID + acid acetylsalicylic chưa được chứng minh trong các nghiên cứu lâm sàng dài hạn.

Sử dụng NSAID đồng thời

Tránh sử dụng đồng thời celecoxib và một NSAID ngoại trừ aspirin.

Giữ dịch và phù nề

Cũng như các thuốc khác có tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin, giữ dịch và phù nề cũng đã quan sát được khi dùng celecoxib. Do vậy, celecoxib cần được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử suy tim, rối loạn chức năng thất trái hoặc cao huyết áp, và ở những bệnh nhân đã có phù do bất kỳ nguyên nhân nào khác, do việc ức chế prostaglandin có thể làm suy giảm chức năng thận và giữ nước. Cần thận trọng ở những bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu hoặc có nguy cơ bị giảm bạch cầu.

Tăng huyết áp

Cũng như tất cả NSAID khác, celecoxib có thể gây tăng huyết áp mới hoặc làm xấu đi tình trạng tăng huyết áp sẵn có, góp phần làm tăng nguy cơ biến chứng tim mạch. Do vậy, cần giám sát huyết áp khi bắt đầu và trong suốt thời gian điều trị bằng celecoxib.

Ảnh hưởng lên gan và thận

Chức năng thận hoặc gan bị suy giảm và đặc biệt là rối loạn chức năng tim có nhiều khả năng xảy ra ở người già và do đó cần duy trì sự giám sát thích hợp về mặt y tế.

Các NSAID, bao gồm celecoxib, có thể gây độc lên thận. Thử nghiệm lâm sàng với celecoxib đã cho thấy ảnh hưởng lên thận tương tự như với các NSAID khác được dùng để so sánh. Bệnh nhân có nguy cơ nhiễm độc thận cao nhất là những người có chức năng thận suy giảm, suy tim, rối loạn chức năng gan, những người dùng thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và người già. Những bệnh nhân này nên được theo dõi cẩn thận trong khi điều trị bằng celecoxib.

Một số trường hợp tác dụng phụ lên gan nghiêm trọng, bao gồm viêm gan siêu vi (đôi khi đe dọa tính mạng), hoại tử gan và suy gan (đôi khi đe dọa tính mạng hoặc đòi hỏi cấy ghép gan), đã được báo cáo khi dùng celecoxib. Trong số các trường hợp có báo cáo thời gian khởi phát, hầu hết các biến cố bất lợi nghiêm trọng trên gan phát triển trong vòng một tháng sau khi bắt đầu điều trị celecoxib.

Nếu trong quá trình điều trị, bệnh nhân bị suy giảm chức năng bất kỳ cơ quan nào được mô tả ở trên, cần xem xét các biện pháp thích hợp và ngừng điều trị celecoxib.

Ức chế CYP2D6

Celecoxib ức chế CYP2D6. Cho dù không phải là chất ức chế mạnh enzym này, việc giảm liều có thể là cần thiết với những thuốc chuyển hóa bởi CYP2D6 được điều chỉnh liều riêng.

Bệnh nhân chuyển hóa kém qua CYP2C9

Những bệnh nhân được biết bị chuyển hóa kém qua CYP2C9 nên thận trọng khi điều trị bằng celecoxib.

Phản ứng mẫn cảm ở da và toàn thân

Phản ứng da nghiêm trọng, đôi khi đe dọa tính mạng, bao gồm viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson, và hoại tử biểu bì nhiễm độc, đã được báo cáo, dù rất hiếm, khi sử dụng celecoxib. Dường như nguy cơ cao nhất xảy ra phản ứng này là khi mới điều trị: trong đa số trường hợp, phản ứng xuất hiện trong tháng đầu tiên của điều trị. Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (bao gồm sốc phản vệ, phù mạch và ban thuốc kèm tăng bạch cầu ưa eosin với triệu chứng toàn thân (DRESS), hoặc hội chứng quá mẫn), đã được báo cáo khi dùng celecoxib. Bệnh nhân có tiền sử dị ứng với sulfonamid hoặc bất kỳ thuốc nào có thể có nguy cơ cao hơn gặp phản ứng da nghiêm trọng hoặc phản ứng quá mẫn. Ngừng dùng celecoxib ngay khi xuất hiện ban da, tổn thương niêm mạc, hoặc bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào khác.

Ảnh hưởng toàn thân

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

Sử dụng với thuốc chống đông đường uống

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

Viên nang cứng celecoxib có chứa lactose (40,5mg). Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm dung nạp galactose, thiếu men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

PHỤ NỮ MANG THAI, CHO CON BÚ

Phụ nữ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật (chuột và thỏ) đã cho thấy độc tính sinh sản, bao gồm dị tật. Sự ức chế tổng hợp prostaglandin có thể ảnh hưởng xấu đến thai kỳ. Dữ liệu từ các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy có nguy cơ sảy thai tự nhiên cao hơn sau khi sử dụng các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin trong thai kỳ sớm. Nguy cơ với phụ nữ mang thai chưa được biết, nhưng không thể loại trừ. Celecoxib, như các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin khác, có thể gây mất con co tử cung và đóng sớm ống động mạch trong ba tháng cuối. Celecoxib được chống chỉ định trong thai kỳ và ở phụ nữ có thể sẽ mang thai. Nếu một phụ nữ mang thai trong khi điều trị bằng celecoxib, cần ngừng thuốc.

Phụ nữ cho con bú

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

Khả năng sinh sản

Dựa trên cơ chế tác dụng, việc sử dụng NSAID, bao gồm celecoxib, có thể trì hoãn hoặc ngăn chặn vỡ nang buồng trứng, có liên quan đến vô sinh hồi phục ở phụ nữ.

ẢNH HƯỞNG LÊN LÁI XE HAY VẬN HÀNH MÁY MÓC

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

TƯƠNG TÁC VỚI THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Tương tác dược lý

Thuốc chống đông đường uống

Tác dụng chống đông máu nên được theo dõi đặc biệt trong vài ngày đầu sau khi bắt đầu hoặc thay đổi liều celecoxib ở bệnh nhân dùng warfarin hoặc các thuốc chống đông khác vì những bệnh nhân này có nguy cơ chảy máu cao hơn. Do vậy, các bệnh nhân dùng thuốc chống đông đường uống nên được theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin INR, đặc biệt trong vài ngày đầu sau khi bắt đầu hoặc thay đổi liều celecoxib. Chảy máu có liên quan đến tăng thời gian prothrombin đã được báo cáo, chủ yếu ở người già, ở những bệnh nhân dùng đồng thời celecoxib với warfarin, đôi khi đe dọa tính mạng.

Các thuốc chống tăng huyết áp

NSAID có thể làm giảm tác dụng của các thuốc chống tăng huyết áp gồm thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng angiotensin II, thuốc lợi tiểu và chẹn beta. Như các NSAID khác, nguy cơ suy thận cấp, thường hồi phục, có thể tăng ở một số bệnh nhân bị suy thận mắc phải (ví dụ bệnh nhân bị mất nước, bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu hoặc bệnh nhân cao tuổi) khi các thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và / hoặc thuốc lợi tiểu dùng đồng thời với NSAID, bao gồm celecoxib. Vì vậy, việc dùng phối hợp nên được thận trọng, đặc biệt là ở người già. Bệnh nhân cần được bù nước đầy đủ và cần cân nhắc việc theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời, và định kỳ sau đó.

Trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 28 ngày ở bệnh nhân tăng huyết áp giai đoạn I và II được kiểm soát bằng lisinopril, dùng celecoxib 200 mg hai lần một ngày không làm tăng đáng kể về mặt lâm sàng huyết áp tâm thu hoặc tâm trương trung bình đo được bằng dụng cụ theo dõi huyết áp 24 giờ, so với nhóm giả dược. Trong số những bệnh nhân điều trị bằng celecoxib 200 mg hai lần một ngày, 48% bệnh nhân được xem là không đáp ứng với lisinopril trong lần khám cuối (được xác định bằng huyết áp tâm trương >90 mmHg hoặc tăng >10% so với bình thường), so với 27% điều trị bằng giả dược, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

Ciclosporin và Tacrolimus

Sử dụng đồng thời NSAID với ciclosporin hoặc tacrolimus có thể làm tăng độc tính lên thận của ciclosporin hoặc tacrolimus tương ứng. Nên theo dõi chức năng thận khi dùng đồng thời celecoxib với các thuốc này.

Acid acetylsalicylic

Celecoxib có thể được sử dụng cùng với acid acetylsalicylic liều thấp nhưng không thay thế cho

acid acetylsalicylic trong dự phòng tim mạch. Trong các nghiên cứu đã tiến hành, như với các NSAID khác, tăng nguy cơ loét đường tiêu hóa hoặc các biến chứng đường tiêu hóa khác so với chỉ sử dụng celecoxib đơn thuần đã được quan sát thấy khi sử dụng đồng thời với acid acetylsalicylic liều thấp.

Tương tác dược động học

Ảnh hưởng của celecoxib lên các thuốc khác

Ức chế CYP2D6

Celecoxib là thuốc ức chế CYP2D6. Nồng độ trong máu các thuốc chuyển hóa qua enzyme này có thể sẽ tăng khi dùng đồng thời với celecoxib. Ví dụ các thuốc chuyển hóa qua CYP2D6 gồm chống trầm cảm (ba vòng và SSRI), thuốc an thần kinh, thuốc chống loạn nhịp,.... Cần giảm liều riêng rẽ của các chất chuyển hóa qua CYP2D6 khi bắt đầu dùng celecoxib hoặc tăng liều khi ngừng dùng celecoxib.

Dùng đồng thời với celecoxib 200 mg hai lần một ngày dẫn đến tăng 2,6 lần và 1,5 lần nồng độ máu của dextromethorphan và metoprolol (các thuốc chuyển hóa qua CYP2D6), tương ứng. Điều này là do celecoxib ức chế chuyển hóa các thuốc này qua CYP2D6.

Ức chế CYP2C19

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy khả năng celecoxib ức chế chuyển hóa qua CYP2C19. Tầm quan trọng về mặt lâm sàng của nghiên cứu *in vitro* này chưa được biết. Ví dụ các thuốc chuyển hóa qua CYP2C19 gồm diazepam, citalopram và imipramin.

Methotrexat

Ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp celecoxib không có ảnh hưởng đáng kể nào lên dược động học (thanh thải huyết tương hoặc thận) của methotrexat (ở liều điều trị thấp khớp). Tuy nhiên, cần phải cân nhắc việc theo dõi đầy đủ độc tính liên quan đến methotrexat khi kết hợp hai loại thuốc này.

Lithium

Ở người khỏe mạnh, dùng đồng thời celecoxib 200 mg hai lần một ngày với lithium 450 mg hai lần một ngày làm tăng C_{max} của lithium trung bình 16% và AUC của lithium trung bình 18%. Vì vậy, bệnh nhân điều trị lithium nên được theo dõi chặt chẽ khi bắt đầu hoặc ngừng dùng celecoxib.

Các thuốc tránh thai đường uống

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

Tolbutamid / Glibenclamid

Celecoxib không ảnh hưởng được động học của tolbutamid (chất chuyển hóa qua CYP2C9), hoặc glibenclamid.

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên celecoxib

Những bệnh nhân chuyển hóa kém qua CYP2C9

Những bệnh nhân chuyển hóa kém qua CYP2C9 tăng tiếp xúc toàn thân với celecoxib, do đó dùng đồng thời celecoxib với các thuốc ức chế CYP2C9 như fluconazol có thể dẫn đến tăng thêm ảnh hưởng của celecoxib. Tránh kết hợp thuốc như vậy ở những bệnh nhân kém chuyển hóa qua CYP2C9.

Các thuốc ức chế và kích thích CYP2C9

Do celecoxib chủ yếu chuyển hóa qua CYP2C9, nên giảm nửa liều điều trị khi dùng cùng với fluconazol. Sử dụng đồng thời 200 mg liều đơn celecoxib và 200 mg fluconazol, một thuốc ức chế CYP2C9 mạnh, một lần một ngày, sẽ làm tăng C_{max} của celecoxib trung bình lên 60% và AUC của celecoxib trung bình lên 130%. Sử dụng đồng thời với các thuốc kích thích CYP2C9 như rifampicin, carbamazepin và barbiturat có thể làm giảm nồng độ máu của celecoxib.

Ketoconazol và các thuốc kháng acid

Chưa quan sát thấy ảnh hưởng lên dược lý của celecoxib khi dùng đồng thời với ketoconazol hoặc các thuốc kháng acid.

Bệnh nhân nhi

Nghiên cứu tương tác thuốc chỉ được thực hiện ở người lớn.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở bệnh nhân viêm xương khớp và bệnh nhân viêm khớp dạng thấp ở tỷ lệ mắc lớn hơn 0,01% và lớn hơn so với giả được trong 12 thử nghiệm giả được và / hoặc thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát trong thời gian lên đến 12 tuần ở liều celecoxib hàng ngày từ 100 mg đến 800 mg. Trong các nghiên cứu bổ sung sử dụng các thuốc NSAID không chọn lọc làm so sánh, khoảng 7400 bệnh nhân viêm khớp đã được điều trị bằng celecoxib ở liều hàng ngày lên đến 800 mg, bao gồm khoảng 2300 bệnh nhân được điều trị trong 1 năm hoặc lâu hơn. Các phản ứng bất lợi đã được quan sát thấy khi dùng celecoxib. Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở tỷ lệ cao hơn giả được cho các bệnh nhân được điều trị celecoxib 400 mg mỗi ngày trong các thử nghiệm phòng ngừa polyp lâu dài trong thời gian tới 3 năm.

Các phản ứng bất lợi sau lưu hành được báo cáo ngẫu nhiên trong một thời kỳ ước tính >70 triệu bệnh nhân đã dùng celecoxib (liều lượng, thời gian dùng và chỉ định khác nhau). Dù các phản ứng này được báo cáo sau lưu hành, dữ liệu vẫn được sử dụng để ước tính tần suất. Tần suất tác dụng

không mong muốn được dựa trên một phân tích gộp tích lũy, tổng hợp các nghiên cứu đại diện cho dùng thuốc ở 38102 bệnh nhân.

Nguy cơ huyết khối tim mạch: xem thêm phần Khuyến cáo đặc biệt và thận trọng.

Bảng 1. Tác dụng không mong muốn trong các nghiên cứu lâm sàng và sau lưu hành của Celecoxib (Theo thuật ngữ MedDRA)^{1, 2}

Hệ cơ quan	Tần suất tác dụng không mong muốn					
	Rất phổ biến (≥1/10)	Phổ biến (≥1/100 to <1/10)	Không phổ biến (≥1/1,000 to <1/100)	Hiếm (≥1/10,000 to <1/1,000)	Rất hiếm (<1/10,000)	Không rõ (không ước tính được từ dữ liệu sẵn có)
Nhiễm trùng và ký sinh trùng		Viêm xoang, nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm họng, nhiễm trùng đường tiết niệu				
Rối loạn hệ máu và bạch huyết			Thiếu máu	Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu	Giảm toàn thể huyết cầu ⁴	
Rối loạn miễn dịch		Quá mẫn			Sốc phản vệ ⁴ , phản ứng phản vệ ⁴	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng			Tăng kali máu			
Rối loạn tâm thần		Mất ngủ	Lo lắng, trầm cảm, mệt mỏi	Trạng thái lú lẫn, ảo giác ⁴		
Rối loạn tâm thần		Chóng mặt, tăng trương lực, đau đầu ⁴	Nhồi máu não ¹ , dị cảm, buồn ngủ	Mất điều hòa, loạn thần kinh	Xuất huyết nội sọ (bao gồm xuất huyết đe dọa tính mạng) ⁴ , viêm màng não vô khuẩn ⁴ , động kinh (gồm làm nặng thêm động kinh) ⁴ , mất vị giác ⁴ , giảm khứu giác ⁴	
Rối loạn mắt			Thị lực mờ, viêm kết mạc ⁴	Xuất huyết mắt ⁴	Tắc nghẽn động mạch võng mạc ⁴ , tắc nghẽn tĩnh	

					mạch võng mạc ⁴	
Rối loạn tai và tai trong			Ù tai, quá nhạy cảm với âm thanh ¹			
Rối loạn tim mạch		Nhồi máu cơ tim ¹	Suy tim, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh	Loạn nhịp tim ⁴		
Rối loạn mạch	Tăng huyết áp ¹ (gồm làm nặng thêm tăng huyết áp)			Thuyên tắc phổi ⁴ , đỏ bừng ⁴	Viêm mạch ⁴	
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất		Viêm mũi, ho, khó thở ¹	Co thắt phế quản ⁴	Viêm phổi ⁴		
Rối loạn tiêu hóa		Buồn nôn ⁴ , đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, đầy hơi, nôn ¹ , khó nuốt ¹	Táo bón, viêm dạ dày, viêm miệng, viêm đường tiêu hóa (gồm làm nặng thêm viêm đường tiêu hóa), ợ hơi	Xuất huyết tiêu hóa ⁴ , loét tá tràng, loét dạ dày, loét thực quản, loét đường ruột và loét đại tràng; thủng ruột; viêm thực quản, đại tiện máu đen; viêm tụy, viêm đại tràng ⁴		
Rối loạn gan mật			Chức năng gan bất thường, men gan tăng (bao gồm tăng SGOT và SGPT)	Viêm gan ⁴	Suy gan ⁴ (đôi khi đe dọa tính mạng hoặc yêu cầu cấy ghép gan), viêm gan siêu vi cấp tính ⁴ (đôi khi đe dọa tính mạng), hoại tử gan ⁴ , ứ mật ⁴ , viêm gan ứ mật ⁴ , vàng da ⁴	
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban, ngứa (bao gồm ngứa toàn thân)	Mề đay, bầm máu ⁴	Phù mạch ⁴ , rụng tóc, nhạy cảm ánh sáng	Viêm da tróc vảy ⁴ , hồng ban đa dạng ⁴ , hội chứng Stevens-Johnson ⁴ , hoại tử biểu bì nhiễm độc, phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ưa eosin và triệu	

					chứng toàn thân (DRESS) ⁴ , hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) ⁴ , viêm da mụn nước ⁴	
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau khớp ⁴	Co thắt cơ bắp (chuột rút chân)		Viêm cơ ⁴	
Rối loạn thận và tiết niệu			Tăng creatinin máu, tăng urê máu	Suy thận cấp ⁴ , hạ natri máu ⁴	Viêm kẽ ống thận ⁴ , hội chứng thận hư ⁴ , viêm cầu thận tổn thương tối thiểu ⁴	
Rối loạn ngực và hệ sinh sản				Rối loạn kinh nguyệt ⁴		Vô sinh nữ (sinh sản ở nữ giảm) ³
Rối loạn chung và tình trạng nơi tiêm		Bệnh giống cúm, phù ngoại biên / giữ nước	Phù mắt, đau ngực ⁴			
Chấn thương, ngộ độc và biến chứng thủ thuật		Thương tích (chấn thương do tai nạn)				
¹ Các phản ứng bất lợi xuất hiện trong các thử nghiệm phòng ngừa polyp, đại diện nhóm bệnh nhân được điều trị celecoxib 400 mg mỗi ngày trong hai thử nghiệm với thời gian tới 3 năm (thử nghiệm APC và PreSAP). Các tác dụng phụ được liệt kê ở trên trong thử nghiệm phòng ngừa polyp chỉ là những tác dụng đã được biết tới trước đó trong sử dụng thuốc sau lưu hành, hoặc đã xuất hiện thường xuyên hơn so với các thử nghiệm trên bệnh nhân viêm khớp. ² Ngoài ra, các tác dụng phụ <i>chưa biết trước đó</i> sau đây xuất hiện trong các thử nghiệm phòng ngừa polyp, với nhóm bệnh nhân được điều trị celecoxib 400 mg hàng ngày trong 2 thử nghiệm lâm sàng kéo dài tới 3 năm (APC và PreSAP): Phổ biến: đau thắt ngực, hội chứng ruột kích thích, sỏi thận, tăng creatinin máu, tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, tăng cân. Không phổ biến: nhiễm helicobacter, herpes zoster, viêm quầng (erysipela), bệnh phổi phế quản, viêm tai trong, viêm nướu, u mỡ, các khối ở thủy tinh thể (floaters), xuất huyết kết mạc, huyết khối tĩnh mạch sâu, khản tiếng, xuất huyết trĩ, thường xuyên đi tiêu, loét miệng, viêm da dị ứng, hạch, tiểu đêm, xuất huyết âm đạo, đau ngực, gãy chi dưới, tăng natri máu. ³ Phụ nữ có ý định mang thai được loại trừ khỏi các thử nghiệm, do việc sử dụng dữ liệu lâm sàng để ước tính tần suất không hợp lý. ⁴ Tần suất tác dụng không mong muốn được dựa trên một phân tích gộp tích lũy, tổng hợp các nghiên cứu đại diện cho dùng thuốc ở 38102 bệnh nhân.						

Thông báo cho bác sỹ hoặc dược sỹ về bất kỳ tác dụng không mong muốn nào gặp phải khi sử dụng thuốc, kể cả các tác dụng không được liệt kê trên đây.

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

Không có kinh nghiệm lâm sàng về quá liều celecoxib. Liều đơn lên đến 1200 mg và liều đa lên đến 1200 mg hai lần một ngày được dùng cho người khỏe mạnh trong 9 ngày mà không thấy có tác dụng phụ đáng kể về mặt lâm sàng. Trong trường hợp nghi ngờ bị quá liều, nên điều trị hỗ trợ chẳng hạn loại thuốc khỏi dạ dày, giám sát lâm sàng và, nếu cần, điều trị các triệu chứng. Thăm tách không hiệu quả trong việc loại bỏ celecoxib do thuốc có tỷ lệ gắn protein cao.

DƯỢC LÝ

Dược lực học

Nhóm điều trị: Thuốc kháng viêm không steroid, thuốc trị thấp khớp.

Cyclooxygenase chịu trách nhiệm tạo ra prostaglandin. Hai isoform COX-1 và COX-2 đã được xác định. COX-2 là isoform được kích thích bởi phản ứng viêm và chịu trách nhiệm chủ yếu trong việc tổng hợp các chất trung gian prostanoid gây đau, viêm và sốt. COX-2 cũng tham gia vào sự rụng trứng, cấy ghép và đóng ống động mạch, điều chỉnh chức năng thận và chức năng hệ thần kinh trung ương (tạo sốt, cảm nhận đau và nhận thức). Nó cũng đóng vai trò trong quá trình lành vết loét. COX-2 đã được tìm thấy trong các mô xung quanh vết loét dạ dày của người, nhưng mối liên quan của nó đến việc chữa lành vết loét chưa được chứng minh.

Sự khác biệt trong hoạt động kháng tiểu cầu giữa một số thuốc NSAID ức chế COX-1 và ức chế COX-2 chọn lọc có ý nghĩa lâm sàng ở những bệnh nhân có nguy cơ phản ứng huyết khối. Các thuốc ức chế COX-2 chọn lọc làm giảm hình thành prostacyclin hệ thống (có thể cả nội mô) mà không ảnh hưởng lên thromboxan tiểu cầu.

Celecoxib là một pyrazol được thế diaryl, có cấu trúc hoá học tương tự các sulfonamid không chứa arylamin khác (như thiazid, furosemid) nhưng khác các sulfonamid có chứa arylamin (như sulfamethoxizol và các kháng sinh sulfonamid khác).

Tác dụng lên sự hình thành TxB2 phụ thuộc liều đã quan sát thấy sau khi dùng liều cao celecoxib. Tuy nhiên, ở người khỏe mạnh, trong các nghiên cứu đa liều sử dụng 600 mg hai lần một ngày (gấp 3 lần liều cao nhất được khuyến cáo) celecoxib không có ảnh hưởng lên kết tập tiểu cầu và thời gian chảy máu so với nhóm giả dược.

Dược động học

Hấp thu

Celecoxib được hấp thu tốt, đạt nồng độ đỉnh huyết tương sau xấp xỉ 2-3 giờ. Dùng thuốc cùng thức ăn (nhiều chất béo) làm chậm hấp thu celecoxib đi khoảng một giờ, kết quả T_{max} là khoảng 4 giờ và tăng sinh khả dụng khoảng 20%.

Ở người tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh, AUC của celecoxib là tương đương khi celecoxib được uống cả viên nang hoặc rắc thuốc trong nang vào táo nghiền. Không có sự thay đổi đáng kể về C_{max} , T_{max} hoặc $T_{1/2}$ sau khi dùng thuốc trong nang được rắc lên táo nghiền.

Phân bố

Tỷ lệ gắn protein huyết tương là 97 % ở nồng độ điều trị và thuốc không được ưu tiên gắn với hồng cầu.

Chuyển hóa

Chuyển hóa celecoxib chủ yếu qua cytochrom P450 2C9. Ba chất chuyển hóa bất hoạt, không có tác dụng ức chế COX-1 hay COX-2, đã được tìm thấy trong huyết tương ở người, gồm một cồn bậc nhất, acid carboxylic tương ứng và liên hợp glucuronid của nó.

Hoạt động của cytochrom P450 2C9 giảm ở những người có đa hình kiểu gen dẫn đến hoạt động của enzym giảm, chẳng hạn như những người đồng hợp tử cho kiểu hình CYP2C9*3.

Trong một nghiên cứu dược lý của celecoxib 200 mg một lần một ngày trên người tình nguyện khỏe mạnh, các kiểu gen CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, or CYP2C9*3/*3, C_{max} và AUC 0-24 trung bình của celecoxib vào ngày thứ 7 là xấp xỉ 4 lần và 7 lần, tương ứng, ở những người kiểu gen CYP2C9*3/*3 so với các kiểu gen khác. Trong ba nghiên cứu liều đơn riêng rẽ, gồm tổng 5 người kiểu gen CYP2C9*3/*3, AUC 0-24 sau liều đơn tăng xấp xỉ 3 lần so với nhóm chuyển hóa bình thường. Ước tính rằng tần suất xuất hiện kiểu gen đồng hợp tử *3/*3 là 0,3-1,0% giữa các nhóm chủng tộc khác nhau.

Bệnh nhân được biết hoặc nghi ngờ bị kém chuyển hóa qua CYP2C9 dựa trên tiền sử trước đó với các thuốc chuyển hóa qua CYP2C9 khác cần thận trọng khi sử dụng celecoxib.

Không có khác biệt đáng kể về các thông số dược động học của celecoxib giữa người Mỹ - Phi và người da trắng.

Nồng độ huyết tương của celecoxib tăng xấp xỉ 100% ở người già (>65 tuổi).

So với những người có chức năng gan bình thường, bệnh nhân suy gan nhẹ tăng C_{max} của celecoxib trung bình 53% và AUC trung bình 26%. Các giá trị tương ứng ở những bệnh nhân bị suy gan vừa là 41% và 146%. Khả năng chuyển hóa ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến vừa là tương quan nhất với trị số albumin. Nên khởi đầu điều trị với liều bằng một nửa liều khuyến cáo ở bệnh nhân suy gan

vừa (với albumin huyết tương 25-35 g/l). Bệnh nhân suy gan nặng (albumin huyết tương <25 g/l) chưa được nghiên cứu và do đó celecoxib chống chỉ định cho nhóm bệnh nhân này. Có ít kinh nghiệm về sử dụng celecoxib ở bệnh nhân suy thận. Dược động học của celecoxib chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận nhưng ít có khả năng thay đổi đáng kể ở những bệnh nhân này. Do đó cần thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân suy thận. Chống chỉ định dùng cho người suy thận nặng.

Thải trừ

Celecoxib chủ yếu được thải trừ bằng chuyển hóa. Ít hơn 1 % liều được thải trừ dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Sự khác biệt về mức độ tiếp xúc với celecoxib khác nhau giữa các cá thể khoảng 10 lần. Celecoxib thể hiện dược động học phụ thuộc liều và thời gian trong khoảng liều điều trị. Thời gian bán thải khoảng 8-12 giờ. Nồng độ huyết tương ổn định của thuốc đạt được trong 5 ngày điều trị.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên nang cứng.

BẢO QUẢN: Bảo quản nơi khô ráo, không quá 30°C. Tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN: Nhà sản xuất.

SẢN XUẤT BỞI:

 **BAROQUE**

BAROQUE PHARMACEUTICALS PVT. LTD.

192/2 & 3, 190/1 AND 202/9, SOKHADA-388 620, TAL-KHAMBHAT

DIST-ANAND, GUJARAT STATE, ẤN ĐỘ