

Rx

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Hướng dẫn sử dụng thuốc

CELOFEN 100
(Celecoxib Capsules 100mg)

ĐỀ XA TẮM TAY TRẺ EM

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.*

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC: Mỗi viên nang chứa:

Thành phần dược chất: Celecoxib 100mg.

Thành phần tá dược: lactose monohydrat, croscarmellose natri, povidon, natri lauryl sulfat, magnesi stearate, vỏ viên nang gelatin cứng.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nang cứng

Mô tả: Viên nang gelatin cứng số 2, nắp trắng ngà, và thân màu xanh, chữ H được in nắp, 194 in trên thân bên trong chứa đầy bột màu trắng.

CHỈ ĐỊNH

- Điều trị các triệu chứng thoái hóa khớp (OA).
- Điều trị các triệu chứng viêm khớp dạng thấp (RA).
- Điều trị các triệu chứng viêm khớp tự phát thiếu niên (JRA) ở bệnh nhân từ 2 tuổi trở lên.
- Điều trị các triệu chứng viêm cột sống dính khớp (AS).
- Điều trị các cơn đau cấp tính ở người lớn.
- Điều trị đau bụng kinh nguyên phát.

CÁCH DÙNG & LIỀU DÙNG

Cần nhắc nhở cẩn thận những lợi ích và rủi ro tiềm ẩn của CELOFEN 100 và các lựa chọn điều trị khác trước khi quyết định sử dụng CELOFEN 100. Sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất phù hợp với mục tiêu điều trị của từng bệnh nhân.

Thuốc có thể được dùng cùng hoặc không cùng thức ăn

Thoái hóa khớp

Đối với thoái hóa khớp, liều lượng là 200 mg x 1 lần/ngày hoặc 100 mg x 2 lần/ngày.

Viêm khớp dạng thấp

Đối với viêm khớp dạng thấp, liều lượng là 100 mg đến 200 mg x 2 lần/ngày.

Viêm khớp tự phát thiếu niên

Đối với viêm khớp tự phát thiếu niên, liều lượng cho bệnh nhi (từ 2 tuổi trở lên) dựa trên cân nặng. Đối với bệnh nhân >10 kg đến <25 kg, liều khuyến cáo là 50 mg x 2 lần/ngày. Đối với bệnh nhân > 25 kg, liều khuyến cáo là 100 mg x 2 lần/ngày.



Đối với những bệnh nhân gặp khó khăn khi uống viên nang, có thể thêm thành phần bên trong viên nang CELOFEN 100 vào nước sốt táo. Toàn bộ phần ruột của viên nang được đổ cẩn thận vào một thìa cà phê nước sốt táo ở được làm lạnh hoặc ở nhiệt độ phòng và uống ngay với nước. Thành phần viên nang cho vào trên sốt táo ổn định trong tối đa 6 giờ trong điều kiện làm lạnh (2°C đến 8°C/35°F đến 45°F).

Viêm cột sống dính khớp

Đối với viêm cột sống dính khớp, liều lượng của CELOFEN 100 là 200 mg x 1 lần/ngày hoặc chia 2 lần/ngày. Nếu không thấy tác dụng sau 6 tuần, có thể nên dùng thử liều 400 mg mỗi ngày. Nếu không có tác dụng nào được quan sát thấy sau 6 tuần với liều 400 mg mỗi ngày, thì không có khả năng đáp ứng và nên xem xét các lựa chọn điều trị thay thế.

Kiểm soát cơn đau cấp tính và điều trị đau bụng kinh nguyên phát

Để kiểm soát cơn đau cấp tính và điều trị đau bụng kinh nguyên phát, liều ban đầu là 400 mg, sau đó là liều bổ sung 200 mg nếu cần vào ngày đầu tiên. Vào những ngày tiếp theo, liều khuyến cáo là 200 mg x 2 lần/ngày khi cần thiết.

Các đối tượng đặc biệt

Suy gan

Ở những bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh Class B), giảm 50% liều dùng. Không khuyến cáo sử dụng CELOFEN 100 ở bệnh nhân suy gan nặng.

Chuyển hóa kém qua cơ chất CYP2C9

Ở những bệnh nhân trưởng thành được biết hoặc nghi ngờ là người chuyển hóa CYP2C9 kém dựa trên kiểu gen hoặc tiền sử/kinh nghiệm với các cơ chất CYP2C9 khác (như warfarin, phenytoin), hãy bắt đầu điều trị bằng một nửa liều khuyến cáo thấp nhất.

Ở những bệnh nhân mắc viêm khớp tự phát thiếu niên đã biết hoặc nghi ngờ là người chuyển hóa CYP2C9 kém, hãy cân nhắc sử dụng các phương pháp điều trị thay thế.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Tiền sử quá mẫn cảm với sulfonamid.
- Loét dạ dày hoạt động hoặc chảy máu đường tiêu hóa (GI).
- Bệnh nhân bị hen suyễn, viêm mũi cấp tính, polyp mũi, phù mạch thần kinh, nổi mề đay hoặc các phản ứng dị ứng khác sau khi dùng acid acetylsalicylic (aspirin) hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác (NSAID) bao gồm cả thuốc ức chế COX-2.
- Phụ nữ mang thai và có khả năng sinh con trừ khi sử dụng phương pháp tránh thai hiệu quả. Celecoxib đã được chứng minh là gây dị tật ở hai loài động vật được nghiên cứu. Khả năng gây rủi ro cho người trong thai kỳ vẫn chưa được biết, nhưng không thể loại trừ.
- Phụ nữ cho con bú.
- Rối loạn chức năng gan nặng (albumin huyết thanh <25 g/l hoặc điểm Child-Pugh ≥10).
- Bệnh nhân có độ thanh thải creatinine ước tính <30 ml/phút.



- Bệnh viêm ruột.
- Suy tim sung huyết (NYHA II-IV).
- Bệnh tim thiếu máu cục bộ đã xác định, bệnh động mạch ngoại biên và/hoặc bệnh mạch máu não.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Các tác dụng trên đường tiêu hóa (GI)

Các biến chứng ở đường tiêu hóa trên và dưới (thủng, loét hoặc chảy máu [PUB]), một số biến chứng dẫn đến tử vong, đã xảy ra ở những bệnh nhân điều trị bằng celecoxib. Nên thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân có nguy cơ cao bị biến chứng đường tiêu hóa khi dùng NSAID; người cao tuổi, bệnh nhân sử dụng đồng thời bất kỳ NSAID hoặc thuốc kháng tiểu cầu nào khác (như acid acetylsalicylic) hoặc glucocorticoid, bệnh nhân sử dụng rượu hoặc bệnh nhân có tiền sử bệnh đường tiêu hóa, chẳng hạn như loét và xuất huyết tiêu hóa.

Nguy cơ tác dụng phụ trên đường tiêu hóa của celecoxib (loét đường tiêu hóa hoặc các biến chứng đường tiêu hóa khác) còn tăng thêm khi dùng celecoxib đồng thời với acid acetylsalicylic (ngay cả ở liều thấp).

Sự khác biệt đáng kể về độ an toàn trên đường tiêu hóa giữa các chất ức chế chọn lọc COX-2 + acid acetylsalicylic so với NSAID + acid acetylsalicylic chưa được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng dài hạn.

Dùng đồng thời NSAIDs

Nên tránh sử dụng đồng thời celecoxib và với NSAID không phải aspirin.

Ảnh hưởng đến tim mạch

Số lượng biến cố tim mạch (CV) nghiêm trọng gia tăng, chủ yếu là nhồi máu cơ tim, đã được tìm thấy trong một nghiên cứu dài hạn có đối chứng với giả dược ở những bệnh nhân có hội chứng đa polyp tuyến rải rác được điều trị bằng celecoxib ở liều 200 mg hai lần/ngày và 400 mg hai lần/ngày so với giả dược.

Vì nguy cơ tim mạch của celecoxib có thể tăng theo liều lượng và thời gian sử dụng, nên sử dụng trong thời gian ngắn nhất có thể và với liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả. NSAID, bao gồm cả thuốc ức chế chọn lọc COX-2, có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc các tác dụng phụ về tim mạch và huyết khối khi dùng lâu dài. Mức độ chính xác của nguy cơ liên quan đến việc dùng một liều duy nhất chưa được xác định cũng như thời gian điều trị chính xác liên quan đến nguy cơ gia tăng vẫn chưa được xác định. Nhu cầu giảm triệu chứng và đáp ứng với điều trị của bệnh nhân cần được đánh giá lại định kỳ, đặc biệt ở những bệnh nhân bị thoái hóa khớp.

Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ đáng kể về biến cố tim mạch (như tăng huyết áp, tăng lipid máu, đái tháo đường, hút thuốc lá) chỉ nên điều trị bằng celecoxib sau khi đã cân nhắc kỹ lưỡng.

Thuốc ức chế chọn lọc COX-2 không thể thay thế acid acetylsalicylic trong điều trị dự phòng các bệnh tắc nghẽn - huyết khối tim mạch do không có tác dụng kháng tiểu cầu. Do đó, không nên ngừng điều trị bằng thuốc kháng tiểu cầu.

Ước tính và phù nề



Giống như các thuốc khác có tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin, tình trạng ứ dịch và phù nề đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng celecoxib. Do đó, nên sử dụng celecoxib thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử suy tim, rối loạn chức năng thất trái hoặc tăng huyết áp và ở những bệnh nhân đã bị phù nề từ trước do bất kỳ lý do nào khác, vì việc ức chế prostaglandin có thể dẫn đến suy giảm chức năng thận và ứ dịch. Cần thận trọng ở những bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu hoặc có nguy cơ bị giảm thể tích máu.

Tăng huyết áp

Giống như tất cả các NSAID, celecoxib có thể làm khởi phát cơn tăng huyết áp hoặc làm nặng thêm tình trạng tăng huyết áp vốn có, cả hai điều này đều có thể góp phần làm tăng tỷ lệ mắc các biến cố tim mạch. Vì vậy, cần theo dõi chặt chẽ huyết áp trong thời gian bắt đầu điều trị bằng celecoxib và trong suốt quá trình điều trị.

Tác dụng trên gan và thận

Suy giảm chức năng thận hoặc gan và đặc biệt là rối loạn chức năng tim thường xảy ra ở người cao tuổi và do đó cần duy trì sự giám sát phù hợp về mặt y tế.

Các NSAID, bao gồm celecoxib, có thể gây độc cho thận. Các thử nghiệm lâm sàng với celecoxib đã cho thấy tác dụng trên thận tương tự như các NSAID khác. Bệnh nhân có nguy cơ bị nhiễm độc thận cao nhất là những người bị suy giảm chức năng thận, suy tim, rối loạn chức năng gan, những người dùng thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE), thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và người cao tuổi. Những bệnh nhân này cần được theo dõi cẩn thận trong khi điều trị bằng celecoxib.

Một số trường hợp phản ứng gan nghiêm trọng, bao gồm viêm gan kịch phát (một số gây tử vong), hoại tử gan và suy gan (một số gây tử vong hoặc cần ghép gan), đã được báo cáo khi sử dụng celecoxib. Trong số các trường hợp được báo cáo về 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 bằng celecoxib.

Nếu trong quá trình điều trị, bệnh nhân bị suy giảm bất kỳ chức năng nào của hệ thống cơ quan được mô tả ở trên, nên thực hiện các biện pháp thích hợp và cân nhắc việc ngừng điều trị bằng celecoxib.

Ức chế CYP2D6

Celecoxib ức chế CYP2D6. Mặc dù Celecoxib không phải là chất ức chế mạnh enzym CYP2D6, nhưng có thể cần giảm liều đối với các thuốc chuyển hóa bởi CYP2D6 được sử dụng liều riêng lẻ.

Những người chuyển hóa kém qua CYP2C9

Bệnh nhân được biết là chuyển hóa kém qua CYP2C9 nên được điều trị thận trọng.

Phản ứng quá mẫn trên da và toàn thân

Các phản ứng nghiêm trọng trên da, một số dẫn đến tử vong, bao gồm viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc, đã được báo cáo rất hiếm khi khi dùng phối hợp với celecoxib. Bệnh nhân thường có nguy cơ cao với các phản ứng này trong giai đoạn sớm của quá trình điều trị, các trường hợp này xảy ra trong tháng đầu tiên dùng thuốc. Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (bao gồm phản vệ, phù mạch và phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), hoặc hội chứng quá mẫn) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng celecoxib. Bệnh



nhân có tiền sử dị ứng sulfonamid hoặc dị ứng thuốc có thể có nhiều nguy cơ cao hơn mắc các phản ứng da nghiêm trọng hoặc phản ứng quá mẫn.

Tổng quan

Celecoxib có thể làm mờ triệu chứng sốt và các dấu hiệu viêm khác.

Sử dụng đồng thời với thuốc chống đông máu đường uống

Ở những bệnh nhân điều trị đồng thời với warfarin, các biến cố chảy máu nghiêm trọng, một số trường hợp gây tử vong đã được báo cáo. Đã có báo cáo về tăng thời gian prothrombin (INR) khi điều trị đồng thời. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ ở những bệnh nhân dùng thuốc chống đông đường uống loại warfarin/coumarin, đặc biệt khi bắt đầu điều trị bằng celecoxib hoặc khi thay đổi liều celecoxib. Việc sử dụng đồng thời các thuốc chống đông máu và NSAIDs có thể làm tăng nguy cơ chảy máu. Cần sử dụng thận trọng khi dùng đồng thời celecoxib với các thuốc chống đông máu đường uống khác, bao gồm các thuốc chống đông máu đường uống mới (như apixapan, dabigatran và rivaroxaban).

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 Celofen 100 ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

Tá dược

Thuốc chứa lactose monohydrat. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Mỗi viên nang Celofen 100 chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg), nghĩa là về cơ bản là 'không có natri'.

SỬ DỤNG THUỐC Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Các nghiên cứu trên động vật (chuột cống và thỏ) đã cho thấy độc tính về sinh sản, bao gồm cả 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 nguy cơ sảy thai tự phát tăng lên sau khi sử dụng thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin trong giai đoạn sớm của thai kỳ. Khả năng gây nguy hiểm ở người khi mang thai chưa được biết rõ nhưng không thể loại trừ. Celecoxib, cũng như các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin khác, có thể gây vô lực cơ tử cung và đóng ống động mạch sớm trong ba tháng cuối thai kỳ.

Trong ba tháng thứ hai hoặc thứ ba của thai kỳ, các NSAID bao gồm celecoxib có thể gây rối loạn chức năng thận của thai nhi, dẫn đến giảm lượng nước ối hoặc thiếu ối trong những trường hợp nặng.



Những tác dụng như vậy có thể xảy ra ngay sau khi bắt đầu điều trị và thường hồi phục khi ngừng thuốc.

Chống chỉ định dùng Celecoxib cho phụ nữ có thai và phụ nữ có khả năng mang thai. Nếu phụ nữ có thai trong thời gian điều trị thì nên ngừng sử dụng celecoxib.

Phụ nữ cho con bú

Celecoxib được bài tiết qua sữa của chuột cống đang cho con bú với nồng độ tương tự như nồng độ trong huyết tương. Ở phụ nữ cho con bú dùng celecoxib, rất ít celecoxib chuyển vào sữa mẹ. Phụ nữ dùng celecoxib không nên cho con bú.

Khả năng sinh sản

Dựa trên cơ chế hoạt động, việc sử dụng NSAIDs, bao gồm celecoxib, có thể trì hoãn hoặc ngăn cản sự rụng trứng, dẫn đến vô sinh có thể hồi phục ở một số phụ nữ.

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

Celecoxib có thể có ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Những bệnh nhân bị chóng mặt, hoa mắt hoặc buồn ngủ khi dùng celecoxib nên hạn chế lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác dược lực học

Thuốc chống đông máu

Cần theo dõi tác dụng chống đông máu, đặc biệt trong vài ngày đầu sau khi bắt đầu hoặc thay đổi liều celecoxib ở những bệnh nhân dùng warfarin hoặc các thuốc chống đông máu khác vì những bệnh nhân này có nguy cơ cao bị biến chứng chảy máu. Do đó, bệnh nhân dùng thuốc chống đông đường uống nên được theo dõi chặt chẽ thời gian protrombin INR, đặc biệt trong vài ngày đầu khi bắt đầu điều trị bằng celecoxib hoặc khi thay đổi liều celecoxib. Biến cố chảy máu liên quan đến việc tăng thời gian protrombin đã được báo cáo, chủ yếu ở người cao tuổi, ở những bệnh nhân dùng celecoxib đồng thời với warfarin, một số trường hợp gây tử vong.

Thuốc chống tăng huyết áp

NSAIDs có thể làm giảm tác dụng của thuốc chống tăng huyết áp bao gồm thuốc ức chế men chuyển ACE, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, thuốc lợi tiểu và thuốc chẹn beta. Đối với NSAIDs, nguy cơ suy thận cấp, thường có thể phục hồi, có thể tăng ở một số bệnh nhân có chức năng thận (ví dụ bệnh nhân mất nước, bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu hoặc bệnh nhân cao tuổi) khi thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và/hoặc thuốc lợi tiểu được kết hợp với NSAIDs, bao gồm celecoxib. Vì vậy, cần thận trọng khi dùng phối hợp, đặc biệt ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần bù nước đầy đủ và cần nhắc 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 những bệnh nhân tăng huyết áp giai đoạn I và II được kiểm soát bằng lisinopril, sử dụng celecoxib 200 mg 2 lần/ngày không dẫn đến sự gia tăng đáng kể huyết áp tâm thu hoặc tâm trương khi so sánh với nhóm điều trị bằng giả dược trong quá trình theo dõi kiểm soát huyết áp 24 giờ. Trong số những bệnh nhân được điều trị bằng celecoxib 200 mg 2



lần/ngày, 48% được coi là không đáp ứng với lisinopril ở lần khám cuối cùng (được xác định là huyết áp tâm trương >90 mmHg hoặc huyết áp tâm trương tăng $>10\%$ so với ban đầu), so với 27% của bệnh nhân được điều trị bằng giả dược; sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

Ciclosporin và tacrolimus

Dùng đồng thời NSAIDs và ciclosporin hoặc tacrolimus có thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc thận do ciclosporin hoặc tacrolimus. Cần theo dõi chức năng thận khi dùng phối hợp celecoxib với bất kỳ thuốc nào.

Acid acetylsalicylic

Celecoxib có thể được sử dụng với acid acetylsalicylic liều thấp nhưng không thay thế cho acid acetylsalicylic trong điều trị dự phòng tim mạch. Trong các nghiên cứu đã biết, như với các NSAID khác, nguy cơ loét đường tiêu hóa hoặc các biến chứng đường tiêu hóa khác tăng lên so với việc chỉ sử dụng celecoxib khi dùng đồng thời với acid acetylsalicylic liều thấp.

Tương tác dược động học

Ảnh hưởng của celecoxib đối với các thuốc khác:

Ức chế CYP2D6

Celecoxib là chất ức chế CYP2D6. Nồng độ huyết tương của các thuốc là cơ chất của enzym này có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời với celecoxib. Ví dụ về các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6 là thuốc chống trầm cảm (3 vòng và SSRI), thuốc an thần kinh, thuốc chống loạn nhịp tim, v.v. Có thể cần phải giảm liều của các cơ chất CYP2D6 được điều chỉnh theo liều riêng lẻ khi bắt đầu điều trị bằng celecoxib hoặc tăng lên nếu chấm dứt điều trị bằng celecoxib.

Sử dụng đồng thời celecoxib 200 mg x 2 lần/ngày làm tăng nồng độ trong huyết tương của dextromethorphan và metoprolol (cơ chất của CYP2D6) gấp 2,6 lần và 1,5 lần. Sự gia tăng này là do celecoxib ức chế chuyển hóa cơ chất của CYP2D6.

Ức chế CYP2C19

Trong nghiên cứu *in vitro* cho thấy khả năng celecoxib ức chế chuyển hóa xúc tác CYP2C19. Ý nghĩa lâm sàng của phát hiện *in vitro* này vẫn chưa rõ. Ví dụ về các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C19 là diazepam, citalopram và imipramin.

Methotrexat

Ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, celecoxib không ảnh hưởng đáng kể (độ thanh thải trong huyết tương hoặc thận) của methotrexat (ở liều thấp khớp). Tuy nhiên, cần cân nhắc theo dõi đầy đủ độc tính liên quan đến methotrexat khi sử dụng đồng thời.

Lithi

Ở những đối tượng khỏe mạnh, dùng phối hợp với celecoxib 200 mg x 2 lần/ngày với lithi liều 450 mg x 2 lần/ngày, mức tăng trung bình của lithi C_{max} là 16% và AUC 18%. Vì vậy, cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân đang điều trị bằng lithi khi bắt đầu dùng hoặc ngừng sử dụng celecoxib.



Thuốc tránh thai đường uống

Trong một nghiên cứu tương tác, celecoxib không có tác dụng rõ ràng trên lâm sàng với được động học của thuốc tránh thai đường uống loại kết hợp (1 mg norethindron/0,035 mg ethinyl estradiol).

Glibenclamid / tolbutamid

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

Ảnh hưởng của các thuốc khác trên celecoxib

Những người chuyển hóa kém qua CYP2C9

Ở những người chuyển hóa kém qua CYP2C9 và cho thấy tăng tiếp xúc toàn thân với celecoxib, điều trị đồng thời với các chất ức chế CYP2C9 như fluconazol có thể dẫn đến tăng tiếp xúc với celecoxib. Các kết hợp như vậy nên tránh ở những người chuyển hóa kém qua CYP2C9 đã biết.

Chất ức chế và cảm ứng CYP2C9

Vì celecoxib chủ yếu được chuyển hóa bởi CYP2C9 nên bắt đầu sử dụng celecoxib với liều bằng nửa liều khuyến nghị trên các bệnh nhân đang dùng thuốc fluconazol. Dùng đồng thời 200 mg celecoxib liều đơn và 200 mg fluconazole một lần mỗi ngày, một chất ức chế mạnh CYP2C9, dẫn đến tăng trung bình C_{max} của celecoxib là 60 % và AUC là 130%. Sử dụng đồng thời các chất gây cảm ứng CYP2C9 như rifampicin, carbamazepin và barbiturat có thể làm giảm nồng độ celecoxib trong huyết tương.

Ketoconazol và thuốc kháng acid.

Ketoconazol hoặc thuốc kháng acid chưa được quan sát thấy có ảnh hưởng đến được động học của celecoxib.

Trẻ em

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

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo hệ cơ quan và theo thứ tự giảm dần theo tần suất. Tần suất của các tác dụng không mong muốn này được định nghĩa như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$) thường gặp ($\geq 1/100$ tới $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1,000$ tới $< 1/100$), hiếm gặp ($1/10,000$ tới $< 1/1,000$) và rất hiếm gặp ($< 1/10,000$) và không biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Hệ cơ quan/Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm trùng, nhiễm ký sinh trùng	



Thường gặp	Viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm họng, nhiễm khuẩn đường tiết niệu
Rối loạn hệ máu và hệ bạch huyết	
Ít gặp	Thiếu máu
Hiếm gặp	Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu
Rất hiếm gặp	Giảm toàn thể huyết cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	
Thường gặp	Quá mẫn
Rất hiếm gặp	Sốc phản vệ, phản ứng phản vệ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Ít gặp	Tăng kali máu
Rối loạn tâm thần	
Thường gặp	Mất ngủ
Ít gặp	Lo lắng, trầm cảm, mệt mỏi
Hiếm gặp	Trạng thái lú lẫn, ảo giác
Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Chóng mặt, tăng trương lực cơ, nhức đầu
Ít gặp	Nhồi máu não, dị cảm, buồn ngủ
Hiếm gặp	Mất điều hòa, rối loạn vị giác
Rất hiếm gặp	Xuất huyết nội sọ (bao gồm xuất huyết nội sọ gây tử vong), viêm màng não vô khuẩn, động kinh (bao gồm cả động kinh nặng thêm), mất vị giác, mất khứu giác
Rối loạn mắt	
Ít gặp	Nhìn mờ, viêm kết mạc
Hiếm gặp	Xuất huyết mắt
Rất hiếm gặp	Tắc động mạch võng mạc, tắc tĩnh mạch võng mạc
Rối loạn tai và mê đạo	
Ít gặp	Ù tai, giảm thính lực
Rối loạn tim	
Thường gặp	Nhồi máu cơ tim
Ít gặp	Suy tim, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh
Hiếm gặp	Rối loạn nhịp tim
Rối loạn mạch	
Rất thường gặp	Tăng huyết áp (bao gồm tăng huyết áp tiến triển)
Hiếm gặp	Thuyên tắc phổi, đỏ mặt
Rất hiếm gặp	Viêm mạch
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	
Thường gặp	Viêm mũi, ho, khó thở
Ít gặp	Cơ thắt phế quản
Hiếm gặp	Viêm phổi
Rối loạn tiêu hóa	
Thường gặp	Buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, đầy hơi, nôn mửa, khó nuốt
Ít gặp	Táo bón, viêm dạ dày, viêm miệng, viêm đường tiêu hóa (bao gồm cả lâm trầm trọng thêm tình trạng viêm đường tiêu hóa), ợ hơi



Hiếm gặp	Xuất huyết, loét tá tràng, loét dạ dày, loét thực quản, loét ruột, loét ruột già, thủng ruột, viêm thực quản, phân đen, viêm tụy, viêm đại tràng
Rối loạn gan mật	
Ít gặp	Chức năng gan bất thường, men gan tăng (bao gồm tăng men ALT và AST)
Hiếm gặp	Viêm gan
Rất hiếm gặp	Suy gan (đôi khi gây tử vong hoặc cần ghép gan), viêm gan bùng phát (một số dẫn đến tử vong), hoại tử gan, ứ mật, viêm gan tắc mật, bệnh vàng da
Rối loạn da và mô dưới da	
Thường gặp	Phát ban, ngứa (bao gồm ngứa toàn thân)
Ít gặp	Mề đay, bầm tím
Hiếm gặp	Phù mạch, rụng tóc, nhạy cảm với ánh
Rất hiếm gặp	Viêm da tróc vảy, ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), mụn mủ ngoại ban tổng quát cấp tính (AGEP), viêm da bong nước
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Thường gặp	Đau khớp
Ít gặp	Co thắt cơ (chuột rút ở chân)
Rất hiếm gặp	Viêm cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	
Ít gặp	Creatinin máu tăng, urê máu tăng
Hiếm gặp	Suy thận cấp, hạ natri máu
Rất hiếm gặp	Viêm thận mô kẽ, hội chứng thận hư, bệnh cầu thận tổn thương tối thiểu
Rối loạn tuyến vú và hệ sinh sản	
Hiếm gặp	Rối loạn kinh nguyệt
Chưa biết	Vô sinh nữ (giảm khả năng sinh sản ở nữ)
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại nơi dùng thuốc	
Thường gặp	Hội chứng cúm, phù nề ngoại vi / giữ nước
Ít gặp	Phù mắt, đau ngực
Tổn thương, nhiễm độc và các biến chứng do thủ thuật gây ra	
Thường gặp	Chấn thương (chấn thương do tai nạn)

Thuốc có thể gây nguy cơ huyết khối tim mạch (xem thêm phần *Cảnh báo và thận trọng*).

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có kinh nghiệm lâm sàng về quá liều. Dùng liều đơn lên đến 1200 mg hoặc đa liều (2 lần/ngày) với tổng liều 1200 mg ở người lớn khỏe mạnh trong 09 ngày mà không có 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



mặt y tế thích hợp, ví dụ: rửa dạ dày, giám sát lâm sàng, nếu cần thiết điều trị triệu chứng. Thảm phâm không phải là biện pháp hiệu quả để loại bỏ thuốc vì thuốc liên kết mạnh với protein.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống viêm không steroid, NSAID, Coxib

ATC là: M01AH01

Cơ chế tác dụng

Celecoxib là thuốc ức chế COX-2 chọn lọc, dùng đường uống trong khoảng liều điều trị (200-400 mg mỗi ngày). Không quan sát thấy sự ức chế COX-1 có ý nghĩa thống kê (được đánh giá là sự ức chế *ex vivo* đối với sự hình thành thromboxane B₂ [TxB₂]) trong phạm vi liều điều trị ở những người tình nguyện khỏe mạnh.

Tác dụng dược lực học

Cyclooxygenase chịu trách nhiệm tạo ra prostaglandin. Hai dạng đồng phân, COX-1 và COX-2, đã được xác định là dạng đồng phân của enzyme đã được chứng minh là được gây ra bởi các kích thích tiền viêm và được cho là chịu trách nhiệm chính cho quá trình tổng hợp các chất trung gian có tác dụng 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 các chức năng của hệ thần kinh trung ương (cảm ứng sốt, nhận thức đau và chức năng nhận thức). Nó cũng có thể đóng một vai trò trong việc chữa lành vết loét. COX-2 đã được xác định trong mô xung quanh vết loét dạ dày ở người nhưng sự liên quan của nó với việc chữa lành vết loét vẫn chưa được thiết lập.

Sự khác biệt về hoạt tính kháng tiểu cầu giữa một số thuốc NSAID ức chế COX-1 và thuốc ức chế chọn lọc COX-2 có thể có ý nghĩa lâm sàng ở những bệnh nhân có nguy cơ bị phản ứng huyết khối tắc mạch. Các chất ức chế chọn lọc COX-2 làm giảm sự hình thành prostacyclin toàn thân (và có thể ở tế bào nội mô) mà không ảnh hưởng đến thromboxane tiểu cầu.

Celecoxib là một pyrazole thay thế diaryl, tương tự về mặt hóa học với các sulfonamid không phải arylamine khác (ví dụ thiazide, furosemide) nhưng khác với các sulfonamid arylamine (ví dụ sulfamethoxazole và các kháng sinh sulfonamid khác).

Tác dụng phụ thuộc vào liều đối với sự hình thành TxB₂ đã được quan sát thấy sau khi dùng celecoxib liều cao. Tuy nhiên, ở những đối tượng khỏe mạnh, trong các nghiên cứu đa liều nhỏ với 600 mg hai lần/ngày (gấp ba lần liều khuyến cáo cao nhất), celecoxib không ảnh hưởng đến kết tập tiểu cầu và thời gian chảy máu so với giả dược.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu:

Celecoxib được hấp thu tốt và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khoảng 2-3 giờ. Dùng thuốc cùng với thức ăn (bữa ăn nhiều chất béo) làm chậm hấp thu celecoxib khoảng 1 giờ dẫn đến T_{max} khoảng 4 giờ và tăng sinh khả dụng khoảng 20%.

Ở những người tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh, nồng độ tiếp xúc toàn thân (AUC) chung của celecoxib là tương đương khi celecoxib được dùng dưới dạng viên nang còn nguyên vẹn hoặc ruột



nang rắc lên sốt táo. Không có sự thay đổi đáng kể nào về C_{max} , T_{max} hoặc $T_{1/2}$ sau khi sử dụng ruột nang cùng với sốt táo.

Phân bố:

Liên kết với protein huyết tương khoảng 97 % ở nồng độ điều trị trong huyết tương và thuốc không được liên kết tốt với hồng cầu.

Chuyển hóa:

Chuyển hóa celecoxib chủ yếu qua trung gian cytochrom P450 2C9. Ba chất chuyển hóa, không có hoạt tính như chất ức chế COX-1 hoặc COX-2, đã được xác định trong huyết tương người, đó là alcol bậc một, acid cacboxylic tương ứng và chất liên hợp glucuronide của nó.

Hoạt tính của Cytochrom P450 2C9 bị giảm ở những người có đa hình di truyền dẫn đến giảm hoạt tính của enzym, chẳng hạn như những người đồng hợp tử về đa hình CYP2C9*3.

Trong một nghiên cứu dược động học về celecoxib 200 mg được dùng một lần mỗi ngày ở những người tình nguyện khỏe mạnh, có kiểu gen là CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 hoặc CYP2C9*3/*3, giá trị trung bình C_{max} và AUC_{0-24} của celecoxib vào ngày thứ 7 lần lượt là khoảng 4 lần và 7 lần ở các đối tượng có kiểu gen là CYP2C9*3/*3 so với các kiểu gen khác. Trong ba nghiên cứu đơn liều riêng biệt, bao gồm tổng cộng 5 đối tượng có kiểu gen là CYP2C9*3/*3, AUC_{0-24} đơn liều tăng khoảng 3 lần so với người chuyển hóa bình thường. Người ta ước tính rằng tần suất của 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 là người chuyển hóa kém qua CYP2C9 dựa trên tiền sử/kinh nghiệm với các cơ chất khác của CYP2C9 nên thận trọng khi sử dụng celecoxib.

Không tìm thấy sự khác biệt đáng kể về mặt lâm sàng trong các thông số dược động học của celecoxib giữa người Mỹ gốc Phi cao tuổi và người da trắng.

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

So với các đối tượng có chức năng gan bình thường, bệnh nhân suy gan nhẹ có mức tăng trung bình C_{max} là 53 % và AUC là 26 % của celecoxib. Các giá trị tương ứng ở bệnh nhân suy gan trung bình lần lượt là 41% và 146%. Khả năng trao đổi chất ở bệnh nhân suy giảm nhẹ đến trung bình có mối tương quan tốt nhất với giá trị albumin. Nên bắt đầu điều trị bằng một nửa liều khuyến cáo ở bệnh nhân suy gan trung bình (với albumin huyết thanh 25-35 g/l). Bệnh nhân suy gan nặng (albumin huyết thanh <25 g/l) chưa được nghiên cứu và celecoxib chống chỉ định ở nhóm bệnh nhân này.

Có rất ít kinh nghiệm về celecoxib ở bệnh nhân suy thận. Dược động học của celecoxib chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận nhưng dường như không thay đổi rõ rệt ở những bệnh nhân này. Vì vậy cần thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân suy thận. Chống chỉ định với suy thận nặng.

Thải trừ:



Celecoxib được thải trừ chủ yếu qua chuyển hóa. Dưới 1% liều dùng được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Sự biến thiên giữa các đối tượng về mức độ tiếp xúc với celecoxib là khoảng 10 lần. Celecoxib thể hiện dược động học không phụ thuộc vào liều lượng và thời gian trong phạm vi liều điều trị. Thời gian bán thải là 8-12 giờ. Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 5 ngày điều trị.

Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên (vỉ nhôm/ nhôm).

Bảo quản: Giữ ở nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ẩm và ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc sau ngày hết hạn được ghi trên bao bì.

Tiêu chuẩn chất lượng: Nhà sản xuất

Tên và địa chỉ nhà sản xuất: Hetero Labs Limited,

Địa chỉ: Unit-V, Sy.No.439, 440, 441 & 458, TSIC Formulation SEZ, Polepally Village, Jadcherla Mandal, Mahaboobnagar District, Telangana state, Ấn Độ.

