

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

1. Tên thuốc

COFIDEC® 200 mg

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Đề xa tầm tay trẻ em

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

3. Thành phần công thức thuốc

Viên nang Cofidec® 200 mg

Thành phần hoạt chất: Mỗi viên nang chứa 200 mg celecoxib.

Thành phần tá dược: Carrageenan, natri lauryl sulfat, lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể, magnesi stearat, nước tinh khiết, silic dạng keo khan, talc.

Nang: Titan dioxyd, gelatin, oxyd sắt màu đỏ, oxyd sắt màu vàng.

4. Dạng bào chế

Viên nang cứng có thân màu trắng và nắp màu da cam, chứa pellet màu trắng đến hơi vàng.

5. Chỉ định

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

6. Liều dùng, cách dùng

Liều dùng

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

Do các nguy cơ với tim mạch của celecoxib có thể tăng theo liều và thời gian dùng thuốc, nên dùng liều thấp nhất trong thời gian ngắn nhất có thể.

Người lớn:

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

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

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

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

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

Những người có chuyển hóa kém qua CYP2C9: Những bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ chuyển hóa kém qua CYP2C9 dựa trên tiền sử/kinh nghiệm với các cơ chất khác của CYP2C9 cần thận trọng khi dùng celecoxib. Bắt đầu điều trị với liều bằng 1/2 liều khuyến cáo thấp nhất. (Xem phần **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

Người cao tuổi

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

Trẻ em

Viêm khớp tự phát thiếu niên (JIA)

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

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

Cách dùng

Dùng đường uống.

Có thể dùng celecoxib cùng hoặc không cùng thức ăn. Đối với những bệnh nhân khó nuốt viên nang, có thể cho lượng thuốc trong viên vào sinh tố táo, cháo, sữa chua hoặc chuối nghiền nát để uống cùng. Khi đó, phải cho toàn bộ lượng thuốc vào một thìa nhỏ sinh tố táo, cháo, sữa chua hoặc chuối nghiền nát ở nhiệt độ mát hoặc nhiệt độ phòng và phải uống ngay với nước. Lượng thuốc đã trộn với nước sinh tố táo, cháo hoặc sữa chua ổn định trong khoảng 6 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh (2°C-8°C/35°F-45°F). Không được bảo quản trong tủ lạnh lượng thuốc đã trộn với chuối nghiền nát và phải uống ngay.

Suy gan:

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

Chưa có các nghiên cứu trên các bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh nhóm C). (Xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Suy thận:

Không cần chỉnh liều với các bệnh nhân suy thận vừa và nhẹ. Chưa có các nghiên cứu lâm sàng trên các bệnh nhân suy thận nặng (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Dùng kết hợp với fluconazol:

Nên dùng celecoxib với nửa liều khuyến cáo trên những bệnh nhân đang điều trị với fluconazol, một chất ức chế CYP2C9. Cần thận trọng khi dùng kết hợp celecoxib với các chất ức chế CYP2C9 (xem **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

Trong trường hợp cần sử dụng celecoxib 100 mg/lần, hãy sử dụng dạng bào chế phù hợp hơn.

7. Chống chỉ định

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Đã biết quá mẫn với các sulfonamid.
- Loét dạ dày tiến triển hoặc xuất huyết đường tiêu hóa.
- Bệnh nhân đã từng bị hen, viêm mũi cấp, polyp mũi, phù thần kinh mạch, nổi mề đay hoặc các phản ứng dạng dị ứng khác sau khi dùng acid acetylsalicylic (aspirin) hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác (NSAIDs) bao gồm thuốc ức chế COX-2.
- Phụ nữ có thai và phụ nữ có khả năng mang thai trừ khi sử dụng phương pháp tránh thai có hiệu quả (xem mục **Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú**). Celecoxib cho thấy gây dị tật ở hai loài động vật nghiên cứu (xem mục **Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú**). Nguy cơ tiềm tàng trên người trong thời kỳ mang thai chưa được biết, nhưng không thể loại trừ.

Cần thận trọng khi bắt đầu điều trị cho bệnh nhân mất nước. Trước tiên cần bù nước cho bệnh nhân sau đó mới bắt đầu điều trị bằng celecoxib.

Bệnh thận tiến triển

Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận ở bệnh nhân bị bệnh thận tiến triển điều trị bằng celecoxib (xem phần **Liều dùng, cách dùng**).

Ảnh hưởng đến gan

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

Một số trường hợp bị phản ứng trên gan nghiêm trọng, bao gồm viêm gan cấp (một vài trường hợp tử vong), hoại tử gan và suy gan (một vài trường hợp tử vong hoặc phải ghép gan), đã được báo cáo khi dùng celecoxib. Trong số những ca được báo cáo từ khi khởi phát, hầu hết các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên gan phát triển trong vòng một tháng sau khi bắt đầu điều trị bằng celecoxib (xem mục **Tác dụng không mong muốn của thuốc**).

Nếu trong thời gian điều trị, bệnh nhân giảm chức năng của bất kỳ hệ cơ quan nào đã mô tả ở trên, cần tiến hành biện pháp đánh giá thích hợp và cân nhắc việc ngưng liệu pháp celecoxib.

Ức chế CYP2D6

Celecoxib ức chế CYP2D6 ở mức độ vừa. Mặc dù nó không phải chất ức chế mạnh enzym này, nhưng việc giảm liều có thể cần thiết cho những thuốc chuẩn liều trên từng bệnh nhân mà có chuyển hóa qua CYP2D6 (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

Bệnh nhân chuyển hóa kém qua CYP2C9

Cần thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân bị chuyển hóa kém qua CYP2C9 (xem mục **Đặc tính dược động học**).

Các phản ứng dị ứng trên da và toàn thân

Các phản ứng da nghiêm trọng, một số gây tử vong, bao gồm viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson, và hoại tử thượng bì nhiễm độc, đã được báo cáo trong một số hiếm trường hợp có liên quan đến việc sử dụng celecoxib (xem phần **Tác dụng không mong muốn của thuốc**). Bệnh nhân có nguy cơ cao nhất đối với những phản ứng này ở giai đoạn đầu của quá trình điều trị: khởi phát phản ứng xuất hiện trong đa số các trường hợp trong tháng đầu tiên điều trị. Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (bao gồm sốc phản vệ, phù mạch và phát ban do thuốc với tăng bạch cầu eosin và các triệu chứng toàn thân (DRESS), hoặc hội chứng quá mẫn)) đã được ghi nhận ở những bệnh nhân dùng celecoxib (xem mục **Tác dụng không mong muốn của thuốc**). Bệnh nhân có tiền sử dị ứng với sulfonamid hoặc với bất kỳ thuốc nào có thể có nguy cơ cao hơn bị các phản ứng da nghiêm trọng hoặc phản ứng quá mẫn (xem mục **Chống chỉ định**). Nên dùng celecoxib ngay khi có phát ban da, tổn thương niêm mạc, hoặc bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào.

Viêm khớp tự phát thiếu niên khởi phát toàn thân

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

Thông tin chung

Celecoxib có thể che đậy triệu chứng sốt và các dấu hiệu của viêm. Cần tránh dùng đồng thời celecoxib với thuốc NSAID không phải aspirin.

Dùng với các thuốc chống đông đường uống

Ở bệnh nhân điều trị đồng thời với warfarin, xuất huyết nghiêm trọng, một vài trường hợp tử vong đã được báo cáo.

Tăng thời gian prothrombin (INR) khi điều trị đồng thời đã được báo cáo. Vì vậy, cần theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân dùng warfarin/coumarin- thuốc chống đông đường uống, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị với celecoxib hoặc khi thay đổi liều celecoxib (xem mục **Tương tác của thuốc**). Sử dụng đồng thời các thuốc chống đông với NSAIDs có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết.

Cần thận trọng khi kết hợp celecoxib với warfarin hoặc các thuốc chống đông đường uống khác, bao gồm cả những thuốc chống đông thế hệ mới (ví dụ như apixaban, dabigatran, và rivaroxaban).

Cảnh báo đặc biệt về tá dược

Viên nang Cofidec® 200 mg có chứa lactose. Những bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Không có nghiên cứu trên phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật (chuột cống và thỏ) đã cho thấy độc tính trên sinh sản, bao gồm dị tật (xem mục **Chống chỉ định**).

Ức chế tổng hợp prostaglandin có thể ảnh hưởng xấu đến thai nhi. Dữ liệu từ các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy tăng nguy cơ sảy thai tự nhiên sau khi sử dụng các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin ở đầu thai kỳ.

Nguy cơ trên phụ nữ có thai chưa được rõ, nhưng không thể loại trừ. Celecoxib, cũng như các hoạt chất khác ức chế tổng hợp prostaglandin, có thể gây vô lực cơ tử cung và đóng sớm ống động mạch trong 3 tháng cuối của thai kỳ.

Trong 3 tháng giữa và cuối thai kỳ, các NSAID bao gồm celecoxib có thể gây rối loạn chức năng thận của thai nhi gây giảm thể tích nước ối hoặc thiếu ối trong những trường hợp nặng. Những ảnh hưởng này có thể xuất hiện trong thời gian ngắn sau khi dùng thuốc và thường hồi phục được.

Chống chỉ định dùng celecoxib ở phụ nữ mang thai và phụ nữ có thể có thai (xem mục **Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**). Nếu một phụ nữ có thai trong khi điều trị, phải ngừng dùng celecoxib.

Phụ nữ cho con bú

Celecoxib được bài tiết vào sữa của chuột cống đang cho con bú ở các nồng độ tương tự như nồng độ trong huyết tương.

Việc dùng celecoxib ở một số phụ nữ cho con bú cho thấy lượng bài tiết của celecoxib rất thấp vào trong sữa mẹ.

Những phụ nữ đang dùng celecoxib không nên cho con bú.

Khả năng sinh sản

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

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Những bệnh nhân bị choáng váng, chóng mặt hoặc buồn ngủ trong khi dùng celecoxib không nên lái xe hoặc vận hành máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Phụ nữ cho con bú (xem mục Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú).

- Rối loạn chức năng gan nặng (albumin huyết thanh < 25 g/l hoặc điểm số Child-Pugh ≥ 10).
- Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ước tính < 30 ml/phút.
- Bệnh viêm ruột.
- Suy tim sung huyết (Độ II-IV theo phân loại của NYHA (Hiệp hội Tim mạch New York)).
- Bệnh tim thiếu máu cục bộ đã được xác định, bệnh động mạch ngoại vi và/hoặc bệnh mạch máu não.
- Điều trị đau trong phẫu thuật ghép mạch động mạch vành nhân tạo (CABG)

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Những ảnh hưởng trên đường tiêu hóa

Các biến chứng đường tiêu hóa trên và dưới (thủng, loét hoặc xuất huyết (PUBs)), một số bệnh lý trong số đó gây tử vong, có thể xuất hiện ở bệnh nhân điều trị bằng celecoxib. Thận trọng khi dùng NSAID cho bệnh nhân có nguy cơ phát triển các biến chứng đường tiêu hóa; người cao tuổi, bệnh nhân bị các bệnh tim mạch, bệnh nhân đang dùng aspirin, bệnh nhân sử dụng đồng thời với bất kỳ NSAID nào khác hoặc thuốc ức chế kết tập tiểu cầu (acid acetylsalicylic) hoặc các glucocorticoid, những bệnh nhân uống rượu, hoặc những bệnh nhân có tiền sử hoặc đang bị bệnh đường tiêu hóa, như viêm loét và xuất huyết tiêu hóa.

Có sự tăng nguy cơ gây ra tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa của celecoxib (loét đường tiêu hóa hoặc các biến chứng đường tiêu hóa khác) khi dùng celecoxib đồng thời với acid acetylsalicylic (ngay cả ở liều thấp).

Sự khác biệt đáng kể về tính an toàn trên đường tiêu hóa giữa các chất ức chế COX-2 chọn lọc + acid acetylsalicylic với các NSAID + acid acetylsalicylic chưa được chứng minh trong các nghiên cứu lâm sàng dài hạn (xem mục Đặc tính dược lực học).

Hầu hết các báo cáo ngẫu nhiên về các trường hợp tử vong do biến chứng tiêu hóa có liên quan đến celecoxib xảy ra ở người cao tuổi hoặc các bệnh nhân có thể chất yếu.

Dùng đồng thời với NSAID

Không nên dùng đồng thời celecoxib với một NSAID không aspirin.

Những ảnh hưởng đến tim mạch

Nghiên cứu có đối chứng với giả dược trong thời gian dài ở những bệnh nhân bị polyp tuyến rải rác điều trị với celecoxib liều 200 mg hai lần/ngày và 400 mg hai lần/ngày so với giả dược cho thấy sự tăng lên về số lượng các bệnh lý tim mạch nghiêm trọng, chủ yếu là nhồi máu cơ tim (xem mục Đặc tính dược lực học).

Vì nguy cơ trên tim mạch của celecoxib có thể tăng lên theo liều và thời gian phơi nhiễm, nên dùng liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

Cần định kỳ tái đánh giá sự cần thiết làm giảm triệu chứng và đáp ứng với điều trị của bệnh nhân, đặc biệt ở bệnh nhân viêm xương khớp (xem mục Liều dùng, cách dùng, Chống chỉ định, Tác dụng không mong muốn của thuốc và Đặc tính dược lực học).

Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ đáng kể về bệnh lý tim mạch (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 (xem mục Đặc tính dược lực học).

Các chất ức chế chọn lọc COX-2 không phải là sự thay thế cho acid acetylsalicylic để dự phòng bệnh thuyên tắc mạch huyết khối do không có tác dụng kháng tiểu cầu. Do vậy, không nên ngưng liệu pháp kháng tiểu cầu (xem mục Đặc tính dược lực học).

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. Nguy cơ này có thể tăng theo liều dùng, thời gian dùng và các yếu tố nguy cơ tim mạch của bản thân. Bệnh nhân với tiền sử bệnh tim mạch có thể có nguy cơ cao hơn.

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 tác dụng không mong muốn, cần sử dụng Cofidex ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

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

Celecoxib không phải là chất thay thế cho acid acetylsalicylic trong dự phòng các bệnh tác nghẽn-huyết khối tim mạch do thiếu tác động trên chức năng tiểu cầu. Bởi vì celecoxib không ức chế sự kết tập tiểu cầu, do đó không nên ngưng các trị liệu kháng tiểu cầu (ví dụ acid acetylsalicylic) khi đang dùng celecoxib.

Giữ nước và phù

Cũng như các hoạt chất đã biết khác về khả năng ức chế tổng hợp prostaglandin, tác dụng giữ nước và phù đã được quan sát ở những bệnh nhân dùng celecoxib. Vì vậy, celecoxib nên được dùng thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử suy tim, rối loạn chức năng thất trái hoặc tăng huyết áp, ở những bệnh nhân bị phù từ trước bởi bất kỳ nguyên nhân nào, vì khả năng ức chế prostaglandin có thể dẫn đến suy giảm chức năng thận và gây giữ nước. Cần thận trọng ở bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu hoặc có nguy cơ giảm thể tích máu.

Tăng huyết áp

Như các NSAID khác, celecoxib có thể khởi phát đột tăng huyết áp mới hoặc làm nặng hơn bệnh lý tăng huyết áp đã có, trong đó có thể góp phần tăng tỷ lệ các bệnh lý tim mạch. Cần thận trọng khi dùng các NSAID, kể cả celecoxib, trên bệnh nhân tăng huyết áp. Vì vậy, huyết áp cần được kiểm soát chặt chẽ trong thời gian bắt đầu của liệu pháp với celecoxib và trong suốt quá trình điều trị.

Ảnh hưởng đến gan và thận

Tổn thương chức năng thận hoặc gan, đặc biệt là rối loạn chức năng tim thường xuất hiện ở người cao tuổi, vì vậy, cần duy trì sự giám sát thích hợp về y tế.

Các NSAID, bao gồm cả celecoxib, có thể gây độc tính trên thận.

Các thử nghiệm lâm sàng với celecoxib cho thấy tác dụng trên thận tương tự với các NSAID được so sánh khác.

Những bệnh nhân có nguy cơ bị độc tính trên thận nhiều nhất là những người có chức năng thận suy giảm, suy tim, rối loạn chức năng gan, đang dùng thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển ACE, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, và người cao tuổi (xem mục Tương tác của thuốc). Những bệnh nhân này nên được theo dõi cẩn thận trong khi điều trị với celecoxib.

11.1. Tương tác của thuốc

Tổng quan

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

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

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

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

Tương tác dược lực học

Các thuốc chống đông

Tác dụng chống đông nên được theo dõi đặc biệt trong những ngày đầu sau khi bắt đầu hoặc thay đổi liều lượng của celecoxib ở bệnh nhân dùng warfarin hoặc thuốc chống đông khác vì những bệnh nhân này có nguy cơ cao hơn bị biến chứng xuất huyết.

Do vậy, những bệnh nhân dùng thuốc chống đông đường uống nên được theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin INR, đặc biệt trong những ngày đầu khi bắt đầu liệu pháp celecoxib hoặc thay đổi liều của celecoxib (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Xuất huyết kết hợp với tăng thời gian prothrombin đã được ghi nhận, chủ yếu là ở người cao tuổi, ở những bệnh nhân dùng celecoxib đồng thời với warfarin, một số đã tử vong.

Các thuốc chống tăng huyết áp

NSAIDs có thể làm giảm tác dụng của các thuốc chống tăng huyết áp bao gồm các thuốc ức chế ACE, các thuốc đối kháng thụ thể angiotension II, các thuốc lợi tiểu và các chất chẹn Beta. Đối với NSAIDs, nguy cơ suy thận cấp có hồi phục có thể tăng lên ở một số bệnh nhân bị tổn thương chức năng thận (như bệnh nhân bị mất nước, dùng thuốc lợi tiểu hoặc người cao tuổi) khi dùng thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và/hoặc thuốc lợi tiểu kết hợp với NSAIDs, bao gồm cả celecoxib (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Vì vậy, nên thận trọng khi dùng kết hợp, đặc biệt ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần bù nước đầy đủ và xem xét theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu liệu pháp kết hợp, và định kỳ sau đó.

Một nghiên cứu lâm sàng trong 28 ngày ở bệnh nhân tăng huyết áp giai đoạn I và II có kiểm soát bằng lisinopril, việc dùng celecoxib 200 mg, hai lần/ngày cho thấy không có sự gia tăng có ý nghĩa lâm sàng với giả dược về huyết áp tâm thu hoặc tâm trương trung bình hàng ngày được xác định bằng thiết bị theo dõi huyết áp 24 giờ. Trong số những bệnh nhân điều trị bằng celecoxib 200 mg, hai lần/ngày, 48% được coi là không đáp ứng với lisinopril ở lần thăm khám cuối cùng (khi huyết áp tâm trương > 90 mmHg hoặc huyết áp tâm trương tăng > 10% so với ban đầu), so với 27% bệnh nhân dùng 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 độc tính trên thận của ciclosporin và tacrolimus. Chức năng thận nên được theo dõi khi dùng chung celecoxib với bất kỳ thuốc nào.

Acid acetylsalicylic

Celecoxib có thể dùng chung với acid acetylsalicylic liều thấp nhưng không thể thay thế cho acid acetylsalicylic trong dự phòng tim mạch. Trong các nghiên cứu đã nộp, như các NSAIDs khác, tăng nguy cơ loét đường tiêu hóa hoặc các biến chứng tiêu hóa khác so với việc dùng celecoxib một mình đã được chỉ ra khi dùng đồng thời với acid acetylsalicylic liều thấp (xem mục Đặc tính dược lực học).

Thuốc lợi tiểu: Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy rằng trên một số bệnh nhân, NSAID có thể làm giảm tác dụng tăng thải natri qua nước tiểu của furosemid và thiazid bằng cách ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận.

Tương tác dược động học

Ảnh hưởng của celecoxib với các thuốc khác

Ức chế CYP2D6

Celecoxib là một chất ức chế CYP2D6.

Nồng độ huyết tương của các hoạt chất là cơ chất của enzym này có thể tăng khi celecoxib được dùng đồng thời.

Ví dụ về các hoạt chất chuyển hóa bởi CYP2D6 là các thuốc chống trầm cảm (thuốc trầm cảm ba vòng và SSRIs), thuốc an thần, thuốc chống loạn nhịp tim... Liều dùng của các cơ chất CYP2D6 đã được chuẩn liều trên từng bệnh nhân cần được giảm khi bắt đầu điều trị với celecoxib hoặc tăng khi dừng điều trị với celecoxib.

Dùng đồng thời celecoxib 200 mg hai lần mỗi ngày làm tăng nồng độ trong huyết tương của dextromethorphan 2,6 lần và metoprolol 1,5 lần (cơ chất của CYP2D6). Sự tăng này là do celecoxib ức chế sự chuyển hóa của các cơ chất qua CYP2D6.

Ức chế CYP2C19

Các nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy khả năng của celecoxib trong ức chế quá trình chuyển hóa xúc tác bởi CYP2C19. Ý nghĩa về mặt lâm sàng của những phát hiện *in vitro* này chưa được biết. Ví dụ về những hoạt chất được chuyển hóa qua CYP2C19 là diazepam, citalopram và imipramin.

Methotrexat

Ở những bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, celecoxib không ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến dược động học (huyết tương hoặc độ thanh thải của thận) của methotrexat (ở liều điều trị bệnh khớp). Tuy nhiên, cần xem xét việc giám sát đầy đủ độc tính liên quan đến methotrexat khi kết hợp hai hoạt chất này.

Lithium

Ở người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời celecoxib 200 mg hai lần/ngày với lithium 450 mg hai lần/ngày làm tăng trung bình 16% C_{max} và 18% diện tích dưới đường cong (AUC) của lithium. Do vậy, bệnh nhân điều trị bằng lithium nên được giám sát chặt chẽ khi bắt đầu dùng hoặc dừng celecoxib.

Các thuốc tránh thai đường uống

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

Glibenclamid/tolbutamid

Celecoxib không ảnh hưởng đến dược động học của tolbutamid (cơ chất của CYP2C9) hoặc glibenclamid đến một mức độ liên quan về lâm sàng.

Fluconazol: Dùng đồng thời fluconazol liều 200mg, 1 lần/ngày làm tăng gấp đôi nồng độ celecoxib trong huyết tương do fluconazol có tác động ức chế men chuyển hóa celecoxib CYP P450 2C9. Nên bắt đầu sử dụng celecoxib với liều bằng nửa liều khuyến cáo trên các bệnh nhân đang dùng thuốc có tác động ức chế CYP2C9 như fluconazol.

Dextromethorphan và metoprolol: Việc sử dụng đồng thời celecoxib 200mg ngày 2 lần làm tăng lần lượt là 2,6 lần và 1,5 lần nồng độ của dextromethorphan và metoprolol trong huyết tương (các cơ chất của CYP2D6). Điều này là do celecoxib ức chế chuyển hóa của các cơ chất của CYP2D6. Do đó, cần phải giảm liều các thuốc là cơ chất của CYP2D6 khi bắt đầu sử dụng celecoxib đồng thời và cần phải tăng liều các thuốc này khi ngừng sử dụng celecoxib.

Ảnh hưởng của các thuốc khác với celecoxib

Bệnh nhân chuyển hóa kém qua CYP2C9

Ở những bệnh nhân chuyển hóa kém qua CYP2C9 và có tăng phơi nhiễm toàn thân với celecoxib, việc điều trị đồng thời với chất ức chế CYP2C9 như fluconazol có thể gây tăng phơi nhiễm celecoxib. Nên tránh những kết hợp như vậy trên bệnh nhân chuyển hóa kém qua CYP2C9 (xem mục Liều dùng, cách dùng và Đặc tính dược động học).

Các chất ức chế và cảm ứng CYP2C9

Vì celecoxib được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9, do vậy, nên sử dụng một nửa liều khuyến cáo ở những bệnh nhân dùng fluconazol. Dùng đồng thời 200 mg liều duy nhất celecoxib và 200 mg một lần/ngày fluconazol, một chất ức chế mạnh CYP2C9, gây tăng trung bình 60% C_{max} và 130% AUC. Dùng đồng thời chất cảm ứng CYP2C9 như rifampicin, carbamazepin và các barbiturat có thể giảm nồng độ huyết tương của celecoxib.

Ketoconazol và các thuốc kháng acid

Ketoconazol hoặc các thuốc kháng acid không cho thấy ảnh hưởng về dược động học của celecoxib.

Các thuốc khác: Chưa có báo cáo tương tác quan trọng nào về mặt lâm sàng giữa celecoxib và thuốc kháng acid (nhôm và magesi), omeprazol, glibenclamid (glyburid), phenytoin hoặc tolbutamid.

Bệnh nhi

Các nghiên cứu về tương tác mới chỉ được tiến hành trên người lớn.

11.2. Tương kỵ của thuốc

Không áp dụng.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo hệ cơ quan và phân loại theo tần suất trong danh sách dưới đây, phản ánh dữ liệu từ các nguồn sau:

- Tác dụng không mong muốn báo cáo ở bệnh nhân viêm xương khớp và viêm khớp dạng thấp ở mức tỉ lệ lớn hơn 0,01% và lớn hơn so với những báo cáo ở giả được trong 12 nghiên cứu lâm sàng đối chứng bằng giả được và/hoặc hoạt chất trong thời gian 12 tuần với liều celecoxib hàng ngày từ 100 mg đến 800 mg.

Trong những nghiên cứu sử dụng so sánh NSAID không chọn lọc, khoảng 7.400 bệnh nhân viêm khớp được điều trị bằng celecoxib ở liều hàng ngày lên đến 800 mg, bao gồm khoảng 2.300 bệnh nhân điều trị trong 1 năm hoặc hơn. Các tác dụng không mong muốn được quan sát với celecoxib trong những nghiên cứu bổ sung phù hợp với những báo cáo ở bệnh nhân viêm xương khớp và viêm khớp dạng thấp được liệt kê bên dưới.

- Tác dụng không mong muốn được báo cáo ở tỉ lệ lớn hơn giả được ở bệnh nhân điều trị với celecoxib 400 mg/ngày trong nghiên cứu dự phòng polyp dài hạn với thời gian lên đến 3 năm (các nghiên cứu phòng ngừa u tuyến với celecoxib (APC) và phòng ngừa u tuyến polyp rải rác đại trực tràng (PreSAP); xem mục Đặc tính dược lực học: Tính an toàn trên tim mạch – Nghiên cứu dài hạn liên quan đến bệnh nhân u tuyến polyp rải rác).
- Tác dụng không mong muốn từ báo cáo sau khi thuốc lưu hành trên thị trường như báo cáo tự phát trong khoảng thời gian trong đó có khoảng > 70 triệu bệnh nhân được điều trị với celecoxib (khác liều, thời gian và chỉ định).

Mặc dù đã xác định được là các tác dụng không mong muốn này là từ báo cáo sau khi thuốc lưu hành trên thị trường, dữ liệu từ nghiên cứu cũng đã cho phép ước tính được tần xuất. Các tần xuất dựa trên một phân tích tổng hợp tích lũy từ các thử nghiệm tiến hành ở 38.102 bệnh nhân.

Tác dụng không mong muốn trong các nghiên cứu lâm sàng của celecoxib và kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành trên thị trường (ưu tiên theo MedDRA)^{1,2}

Rất thường gặp	(≥1/10)
Thường gặp	(≥ 1/100 đến < 1/10)
Ít gặp	(≥ 1/1.000 đến < 1/100)
Hiếm gặp	(≥ 1/10.000 đến < 1/1.000)
Rất hiếm gặp	(< 1/10.000)
Chưa biết	(không thể đánh giá dựa trên dữ liệu hiện có)

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng

Thường gặp: viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm họng, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, viêm phế quản, nhiễm khuẩn tai, nhiễm nấm **

Ít gặp: viêm mũi, nhiễm *Helicobacter*, *Herpes zoster*, viêm quầng, nhiễm khuẩn vết thương, viêm lợi, viêm tai trong, nhiễm khuẩn.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Ít gặp: thiếu máu

Hiếm gặp: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu

Rất hiếm gặp: giảm tất cả các dòng tế bào máu⁴

Rối loạn hệ miễn dịch

Thường gặp: dị ứng

Rất hiếm gặp: sốc phản vệ⁴, phản ứng phản vệ⁴

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Ít gặp: tăng kali huyết

Khối u lành tính, ác tính và chưa phân loại

Ít gặp: U mô

Rối loạn tâm thần

Thường gặp: mất ngủ

Ít gặp: lo âu, trầm cảm, mệt mỏi, rối loạn giấc ngủ

Hiếm gặp: lú lẫn, ảo giác⁴

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: chóng mặt, tăng trương lực cơ, đau đầu⁴

Ít gặp: nhồi máu não¹, dị cảm, buồn ngủ

Hiếm gặp: mất điều hòa, thay đổi vị giác

Rất hiếm gặp: xuất huyết nội sọ (bao gồm xuất huyết nội sọ gây tử vong)⁴, viêm màng não vô khuẩn⁴, động kinh (bao gồm bệnh động kinh nặng hơn)⁴, mất vị giác⁴, mất khứu giác⁴

Rối loạn mắt

Ít gặp: nhìn mờ, viêm kết mạc⁴, xuất huyết kết mạc, đốm đen bay trước mắt

Hiếm gặp: xuất huyết mắt⁴

Rất hiếm gặp: tắc động mạch võng mạc⁴, tắc tĩnh mạch võng mạc⁴

Rối loạn tai và mê đạo

Ít gặp: ù tai, giảm thính giác¹

Rối loạn tim

Thường gặp: nhồi máu cơ tim¹, đau thắt ngực

Ít gặp: suy tim, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, đau thắt ngực thể không ổn định, thiếu năng van động mạch, vữa xơ động mạch vành, nhịp xoang chậm, phì đại tâm thất

Hiếm gặp: loạn nhịp⁴

Rối loạn mạch

Rất thường gặp: tăng huyết áp¹ (bao gồm làm tăng huyết áp nặng hơn)

Ít gặp: Huyết khối tĩnh mạch sâu, tụ máu

Hiếm gặp: đỏ bừng mặt⁴, nghẽn mạch phổi⁴

Rất hiếm gặp: viêm mạch⁴

Nguy cơ huyết khối tim mạch (xem thêm phần Thận trọng khi dùng thuốc)

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất

Thường gặp: viêm mũi, ho, khó thở¹

Ít gặp: co thắt phế quản⁴, khó phát âm

Hiếm gặp: nghẽn mạch phổi⁴, viêm phổi⁴

13. Quá liều và cách xử trí

Kinh nghiệm lâm sàng về tình trạng quá liều còn hạn chế. Các liều đơn lên đến 1.200 mg và đa liều lên đến 1.200 mg, 2 lần/ngày đã được dùng cho những người tình nguyện khỏe mạnh trong 9 ngày mà không có các tác dụng không mong muốn có ý nghĩa lâm sàng. Trong trường hợp nghi ngờ quá liều, cần tiến hành chăm sóc y tế hỗ trợ thích hợp như loại bỏ các chất chứa trong dạ dày, giám sát lâm sàng và nếu cần tiến hành điều trị triệu chứng. Thẩm phân không chắc là phương pháp loại bỏ hoạt chất hiệu quả do sự gắn kết cao với protein.

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý trị liệu: Thuốc chống viêm và chống thấp khớp, coxib

Mã ATC: M01AH01

Cơ chế tác dụng

Celecoxib là thuốc dùng đường uống, ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (COX-2), liều dùng trên lâm sàng trong khoảng 200 - 400 mg/ngày. Với mức liều này trên những người tình nguyện khỏe mạnh, không quan sát thấy sự ức chế COX-1 có ý nghĩa thống kê (được đánh giá thông qua ức chế sự hình thành thromboxan B2 [TxB2] bên ngoài cơ thể).

Tác dụng dược lực học

Cyclooxygenase tham gia tổng hợp các prostaglandin. Có hai đồng dạng (isoform) được biết là COX-1 và COX-2. COX-2 được tạo bởi kích thích tiền viêm và chịu trách nhiệm chủ yếu tổng hợp các chất trung gian prostaglandin gây đau, viêm và sốt. COX-2 cũng tham gia vào quá trình rụng trứng, cấy và đóng ống động mạch, điều hòa chức năng thận và hệ thần kinh trung ương (cảm ứng sốt, cảm giác đau và chức năng nhận thức). Nó cũng đóng vai trò trong chữa lành vết loét. COX-2 được tìm thấy trong mô xung quanh vết loét dạ dày ở người nhưng sự liên quan của nó đến việc chữa lành vết loét chưa được biết.

Sự khác biệt về hoạt tính kháng tiểu cầu giữa một số thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) 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 thuyên tắc huyết khối. Các thuốc ức chế chọn lọc COX-2 làm giảm sự hình thành prostacyclin toàn thân (và do đó có thể ở nội mô) mà không ảnh hưởng đến thromboxan của tiểu cầu.

Celecoxib là một dẫn chất diaryl của pyrazol, về mặt hóa học giống với các sulfonamid không arylamin khác (ví dụ thiazid, furosemid) nhưng khác với sulfonamid arylamin (ví dụ sulfamethoxizol và các kháng sinh sulfonamid khác).

Tác dụng phụ thuộc liều trên sự hình thành TxB2 đã được quan sát sau những liều cao của celecoxib. Tuy nhiên, ở những người tình nguyện khỏe mạnh, trong một nghiên cứu nhỏ đa liều với 600 mg hai lần/ngày (gấp 3 lần liều khuyến cáo cao nhất), celecoxib không ảnh hưởng đối với sự kết tập tiểu cầu và thời gian máu chảy so với giả được.

Tính an toàn và hiệu quả trên lâm sàng

Một vài nghiên cứu lâm sàng đã được thực hiện để xác nhận hiệu quả và tính an toàn trong viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp và viêm cột sống dính khớp. Celecoxib được đánh giá trong điều trị viêm và đau của viêm xương khớp đầu gối và hông với khoảng 4.200 bệnh nhân trong những nghiên cứu đối chứng giả được và hoạt chất trong khoảng thời gian 12 tuần. Nó cũng được đánh giá trong điều trị viêm và đau của viêm khớp dạng thấp với khoảng 2.100 bệnh nhân trong những nghiên cứu đối chứng giả được và hoạt chất trong khoảng thời gian 24 tuần. Celecoxib với liều hàng ngày 200 mg – 400 mg cho tác dụng giảm đau trong 24 giờ dùng thuốc. Celecoxib được đánh giá trong điều trị triệu chứng của viêm cột sống dính khớp ở 896 bệnh nhân trong nghiên cứu đối chứng giả được và hoạt chất với khoảng thời gian 12 tuần. Celecoxib với liều 100 mg hai lần/ngày, 200 mg một lần/ngày, 200 mg hai lần/ngày và 400 mg một lần/ngày trong những nghiên cứu này cho thấy cải thiện đáng kể trong đau, hoạt động và chức năng trong viêm cột sống dính khớp.

Năm nghiên cứu đối chứng, mù đôi, ngẫu nhiên đã được tiến hành bao gồm nội soi đường tiêu hóa trên định kỳ trong khoảng 4.500 bệnh nhân không mắc loét dạ dày ban đầu (liều celecoxib từ 50 mg – 400 mg hai lần một ngày). Trong các nghiên cứu nội soi kéo dài 12 tuần, celecoxib (100 – 800 mg/ngày) cho thấy nguy cơ thấp hơn đáng kể bị loét dạ dày tá tràng so với naproxen (1.000 mg/ngày) và ibuprofen (2.400 mg/ngày). Dữ liệu không nhất quán khi so sánh với diclofenac (150 mg/ngày). Trong hai nghiên cứu kéo dài 12 tuần, tỷ lệ bệnh nhân phát hiện loét dạ dày tá tràng bằng nội soi không khác biệt đáng kể giữa giả được và celecoxib 200 mg hai lần/ngày và 400 mg hai lần/ngày.

Trong một nghiên cứu tiền cứu dài hạn về kết quả an toàn (nghiên cứu CLASS, thời gian từ 6 đến 15 tháng), 5.800 bệnh nhân viêm xương khớp và 2.200 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp dùng celecoxib 400 mg hai lần một ngày (gấp 4 lần và 2 lần liều khuyến cáo tương ứng ở bệnh nhân viêm xương khớp và viêm khớp dạng thấp), ibuprofen 800 mg ba lần/ngày hoặc diclofenac 75 mg hai lần/ngày (cả hai ở liều điều trị). Có 22% bệnh nhân tham gia nghiên cứu dùng đồng thời acid acetylsalicylic liều thấp (≤ 325 mg/ngày), chủ yếu để dự phòng tim mạch. Đối với tiêu chí đánh giá chính, loét biến chứng (được xác định như xuất huyết tiêu hóa, thủng hoặc tắc ruột), celecoxib không khác biệt đáng kể so với ibuprofen hoặc diclofenac riêng lẻ. Ngoài ra, đối với nhóm NSAID kết hợp, không có khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với loét biến chứng (nguy cơ tương đối 0,77, 95% CI 0,41-1,46, dựa trên thời gian nghiên cứu toàn bộ). Đối với tiêu chí gộp, loét biến chứng và có triệu chứng, tỷ lệ thấp hơn đáng kể trong nhóm celecoxib so với nhóm NSAID, nguy cơ tương đối 0,66, 95% CI 0,45-0,97 nhưng không phải giữa celecoxib và diclofenac. Những bệnh nhân dùng celecoxib và đồng thời acid acetylsalicylic liều thấp cho thấy tỉ lệ cao gấp 4 lần bị biến chứng loét khi so với nhóm dùng celecoxib đơn độc. Tỷ lệ giảm haemoglobin giảm đáng kể (>2 g/dl), xác định bằng xét nghiệm lặp lại, thấp hơn đáng kể ở bệnh nhân dùng celecoxib so với nhóm NSAID, nguy cơ tương đối 0,29, 95% CI 0,17-0,48. Tỷ lệ thấp hơn đáng kể của biến cố này với celecoxib được duy trì có hoặc không có acid acetylsalicylic.

Trong một nghiên cứu an toàn ngẫu nhiên tiến cứu 24 tuần ở bệnh nhân trên 60 tuổi hoặc có tiền sử loét dạ dày tá tràng (đã loại trừ người dùng ASA), tỷ lệ phần trăm bệnh nhân giảm haemoglobin (≥2 g/dl) và/hoặc haematocrit (≥10%) đã xác định hoặc được dự đoán là có nguồn gốc từ đường tiêu hóa thấp hơn ở bệnh nhân điều trị bằng celecoxib 200 mg hai lần/ngày (N=2.238) so với bệnh nhân điều trị bằng diclofenac SR 75 mg hai lần/ngày kết hợp với omeprazol 20 mg một lần/ngày (N=2.246) (0,2% so với 1,1%, đối với trường hợp đã biết là có nguồn gốc từ đường tiêu hóa, p=0,004; 0,4% so với 2,4%, đối với trường hợp được xem là có nguồn gốc từ đường tiêu hóa, p=0,0001). Tỷ lệ biến chứng đường tiêu hóa biểu hiện lâm sàng như thủng, tắc nghẽn ruột hoặc xuất huyết rất thấp, không có sự khác biệt giữa các nhóm điều trị (4-5 mỗi nhóm).

Tính an toàn về tim mạch – Nghiên cứu dài hạn cho những đối tượng bị polyp u tuyến rải rác

Hai nghiên cứu với bệnh nhân bị polyp u tuyến rải rác được thực hiện với celecoxib, nghiên cứu APC (Phòng chống u tuyến với celecoxib) và nghiên cứu PreSAP (Phòng chống polyp u tuyến rải rác). Trong nghiên cứu APC, có sự gia tăng liên quan đến liều trong tiêu chí gộp của tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim, hoặc đột quỵ (đã thẩm định). Với celecoxib so với giả được trong 3 năm điều trị. Nghiên cứu PreSAP không chứng tỏ sự gia tăng nguy cơ có ý nghĩa lâm sàng đối với tiêu chí gộp giống nhau.

Trong nghiên cứu APC, nguy cơ tương đối so với giả được đối với tiêu chí gộp (đã thẩm định) của tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim, hoặc đột quỵ là 3,4 (95% CI 1,4-8,5) với celecoxib 400 mg hai lần/ngày và 2,8 (95% CI 1,1-7,2) với celecoxib 200 mg hai lần/ngày. Tỉ lệ tích lũy đối với tiêu chí gộp này trong 3 năm là 3,0% (20/671 bệnh nhân) và 2,5% (17/685

Rối loạn tiêu hóa

Thường gặp: buồn nôn¹, đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, đầy hơi, nôn¹, khó nuốt¹, hội chứng ruột kích thích, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, bệnh trĩ thừa

Ít gặp: táo bón, viêm dạ dày, viêm miệng, viêm đường tiêu hóa (bao gồm cả tăng nặng viêm dạ dày ruột), ợ hơi, các vấn đề về răng, trĩ xuất huyết, nhu động ruột thường xuyên.

Hiếm gặp: xuất huyết tiêu hóa⁴, loét tá tràng, loét dạ dày, loét thực quản, loét ruột và loét đại tràng, thủng ruột, viêm thực quản, đại tiện phân đen, viêm tụy, viêm đại tràng⁴

Rối loạn gan mật

Ít gặp: chức năng gan bất thường, tăng enzym gan (bao gồm tăng SGOT và SGPT)

Hiếm gặp: viêm gan⁴

Rất hiếm gặp: suy gan⁴ (đôi khi gây tử vong hoặc cần phải ghép tạng), viêm gan tối cấp⁴ (một số trường hợp có thể dẫn đến tử vong), hoại tử gan⁴, ứ mật⁴, viêm gan ứ mật⁴, vàng da⁴

Rối loạn da và mô dưới da

Thường gặp: nổi ban, ngứa (bao gồm cả ngứa toàn thân)

Ít gặp: nổi mề đay, vết bầm máu⁴, viêm da dị ứng

Hiếm gặp: phù mạch⁴, rụng tóc, nhạy cảm với ánh sáng

Rất hiếm gặp: viêm da tróc vảy⁴, hồng ban đa dạng⁴, hội chứng Stevens-Johnson⁴, hoại tử biểu bì nhiễm độc⁴, phản ứng thuốc với các triệu chứng bạch cầu ái toan và toàn thân (DRESS)⁴, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP)⁴, viêm da bong nước⁴

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Thường gặp: đau khớp⁴, co thắt cơ

Ít gặp: co thắt cơ (chuột rút ở cẳng chân), nang hoạt dịch

Rất hiếm gặp: viêm cơ⁴

Rối loạn thận và tiết niệu

Thường gặp: bệnh sỏi thận

Ít gặp: tăng creatinin máu, tăng urê máu (BUN), đi tiểu đêm

Hiếm gặp: suy thận cấp⁴, giảm natri máu⁴

Rất hiếm gặp: viêm thận kẽ⁴, hội chứng thận hư⁴, viêm cầu thận tổn thương tối thiểu⁴

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú

Thường gặp: Xuất huyết âm đạo, viêm tiền liệt tuyến, tăng sản tiền liệt tuyến lành tính

Ít gặp: Nang buồng trứng, các triệu chứng tắt kinh, căng ngực, thống kinh

Hiếm gặp: rối loạn kinh nguyệt không xác định⁴

Không rõ: vô sinh ở nữ (giảm khả năng sinh sản ở nữ)³

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại vị trí dùng thuốc

Thường gặp: triệu chứng giống cúm, phù ngoại biên/ứ dịch

Ít gặp: phù mắt, đau ngực⁴

Các xét nghiệm

Thường gặp: Tăng creatinin máu, tăng kháng nguyên đặc hiệu tiền liệt tuyến, tăng cân

Ít gặp: Tăng kali máu, tăng natri máu, giảm testosterone máu, giảm tỷ lệ hồng cầu, tăng hemoglobin.

Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng

Thường gặp: chấn thương (vô tình bị thương)

Ít gặp: Gãy chân, gãy chi dưới, gãy xương, viêm mô mềm gò xương, đứt gân

¹ Tác dụng không mong muốn xuất hiện trong nghiên cứu dự phòng polyp, trên bệnh nhân điều trị với celecoxib 400 mg/ngày trong hai nghiên cứu lâm sàng trong thời gian lên đến 3 năm (nghiên cứu APC và PreSAP). Tác dụng không mong muốn của thuốc được liệt kê như trên trong nghiên cứu dự phòng polyp chỉ là những tác dụng được phát hiện trước đó dựa trên kinh nghiệm giám sát sau khi thuốc lưu hành trên thị trường, hoặc xuất hiện thường xuyên hơn trong nghiên cứu viêm khớp.

² Hơn nữa, tác dụng không mong muốn chưa biết trước xuất hiện trong nghiên cứu dự phòng polyp, trên bệnh nhân điều trị với celecoxib 400 mg/ngày trong hai nghiên cứu lâm sàng trong thời gian lên đến 3 năm (nghiên cứu APC và PreSAP) bao gồm: **Thường gặp:** đau thắt ngực, hội chứng ruột kích thích, sỏi thận, tăng creatinin huyết, tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, tăng cân. **Ít gặp:** nhiễm trùng helicobacter, herpes zoster, viêm quầng, viêm phế quản phổi, viêm mô đạo tai, nhiễm trùng nước, u mỡ, đục thủy tinh thể, xuất huyết kết mạc, huyết khối tĩnh mạch sâu, khó phát âm, xuất huyết trĩ, đại tiện nhiều, loét miệng, viêm da dị ứng, hạch, tiểu đêm, xuất huyết âm đạo, căng ngực, gãy xương chi dưới, tăng natri máu.

³ Phụ nữ có ý định mang thai được loại ra khỏi tất cả các thử nghiệm, do đó tham khảo kết quả từ cơ sở dữ liệu thử nghiệm cho các tần suất xuất hiện của phản ứng này là không hợp lý.

⁴ Tần suất xuất hiện được dựa trên phân tích tổng hợp tích lũy các thử nghiệm tiến hành ở 38.102 bệnh nhân.

**** Chủ yếu là nhiễm nấm tại chỗ.**

Trong dữ liệu cuối cùng (đã được đánh giá) từ nghiên cứu APC và PreSAP ở bệnh nhân điều trị bằng celecoxib 400 mg/ngày trong thời gian đến 3 năm (gộp dữ liệu từ cả hai nghiên cứu, xem mục Đặc tính dược lực học cho kết quả của các nghiên cứu riêng lẻ), tỷ lệ vượt trội so với giả dược trong nhồi máu cơ tim là 7,6 biến cố trên 1.000 bệnh nhân (ít gặp) và không có sự vượt trội về tỉ lệ trong đột quỵ (loại không điển hình) so với giả dược.

Bệnh nhi

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

bệnh nhân) tương ứng, so với 0,9% (6/679 bệnh nhân) với giả dược. Tăng cho cả nhóm celecoxib với giả dược chủ yếu do tăng tỉ lệ nhồi máu cơ tim.

Trong nghiên cứu PreSAP, nguy cơ tương đối so với giả dược đối với tiêu chí gộp giống nhau này (đã thẩm định) là 1,2 (95% CI 0,6-2,4) với 400 mg celecoxib một lần/ngày so với giả dược. Tỷ lệ tích lũy đối với tiêu chí gộp này trong 3 năm là 2,3% (21/933 bệnh nhân) và 1,9% (12/628 bệnh nhân), tương ứng. Tỷ lệ nhồi máu cơ tim (đã thẩm định) là 1,0% (9/933 bệnh nhân) với 400 mg celecoxib một lần/ngày và 0,6% (4/628 bệnh nhân) với giả dược.

Dữ liệu từ nghiên cứu dài hạn thứ ba, ADAPT (Nghiên cứu phòng ngừa viêm trong bệnh Alzheimer), không cho thấy sự gia tăng đáng kể về nguy cơ tim mạch với celecoxib 200 mg hai lần/ngày so với giả dược. Nguy cơ tương đối so với giả dược đối với tiêu chí gộp tương tự (từ vong tim mạch, nhồi máu cơ tim, đột quỵ) là 1,14 (95% CI 0,61-2,12) với celecoxib 200 mg hai lần/ngày. Tỷ lệ nhồi máu cơ tim là 1,1% (8/717 bệnh nhân) với celecoxib 200 mg hai lần/ngày và 1,2% (13/1070 bệnh nhân) với giả dược.

15. Đặc tính dược động học

Hấp thu

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

Trên người tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh, phơi nhiễm toàn thân (AUC) của celecoxib khi được dùng dưới dạng viên nang nguyên vẹn tương đương khi rắc lượng thuốc trong nang vào sinh tố táo. Không có sự thay đổi đáng kể về C_{max} , T_{max} hoặc $T_{1/2}$ sau khi dùng thuốc trong nang vào sinh tố táo.

Phân bố

Sự gắn kết với protein huyết tương khoảng 97% ở nồng độ điều trị trong huyết tương và hoạt chất này không gắn kết ưu tiên với hồng cầu.

Chuyển hóa

Celecoxib chuyển hóa chủ yếu qua trung gian cytochrom P450 2C9. Ba chất chuyển hóa không có tác dụng ức chế COX-1 hoặc COX-2, được tìm thấy trong huyết tương người là alcol bậc nhất, acid carboxylic tương ứng và liên hợp glucuronid của nó. Hoạt tính của cytochrom P450 2C9 giảm ở những người có sự đa hình gen dẫn đến giảm hoạt tính của enzym, như những người đồng hợp tử với đa hình CYP2C9*3.

Trong nghiên cứu dược động học của celecoxib 200 mg dùng một lần/ngày ở những người tình nguyện khỏe mạnh, kiểu gen là CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, hoặc CYP2C9*3/*3, C_{max} trung bình và AUC_{0-24} của celecoxib vào ngày thứ 7 là gấp khoảng 4 lần và 7 lần tương ứng, trong nhóm đối tượng có kiểu gen là CYP2C9*3/*3 so với các kiểu gen khác. Trong ba nghiên cứu đơn liều riêng rẽ, bao gồm 5 đối tượng có kiểu gen là CYP2C9*3/*3, AUC_{0-24} của liều đơn tăng khoảng 3 lần so với những người chuyển hóa bình thường. Ước tính tần suất xuất hiện của kiểu gen *3/*3 đồng hợp tử là 0,3-1,0% ở các nhóm chủng tộc khác nhau.

Bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ chuyển hóa kém CYP2C9 dựa vào kinh nghiệm/tiền sử trước đó với cơ chất CYP2C9 khác nên dùng thận trọng celecoxib (xem mục Liều dùng, cách dùng).

Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng trong các thông số dược động học của celecoxib giữa người cao tuổi Mỹ gốc Phi với người da trắng.

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

So với những bệnh nhân có chức năng gan bình thường, những bệnh nhân suy gan nhẹ có sự tăng trung bình về C_{max} là 53% và AUC của celecoxib là 26%. Giá trị tương ứng ở bệnh nhân bị suy gan vừa lần lượt là 42% và 146%. Khả năng chuyển hóa ở bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ đến vừa tương quan nhất đến nồng độ albumin. Điều trị nên bắt đầu bằng nửa liều khuyến cáo ở bệnh nhân suy gan vừa (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 cho nhóm bệnh nhân này.

Có rất ít kinh nghiệm về việc dùng celecoxib trong suy thận. Dược động học của celecoxib chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận nhưng dường như không có sự thay đổi đáng kể ở những bệnh nhân này. Chính vì vậy, cần thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân suy thận. Chống chỉ định celecoxib cho bệnh nhân suy thận nặng.

Thải trừ

Celecoxib được thải trừ chủ yếu do sự chuyển hóa. Dưới 1% liều dùng được đào thải qua nước tiểu ở dạng không đổi. Độ biến thiên giữa các bệnh nhân về sự hấp thu celecoxib khoảng 10 lần. Celecoxib cho thấy dược động học không phụ thuộc liều và thời gian trong phạm vi liều điều trị. Thời gian bán thải từ 8 - 12 giờ. Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 5 ngày điều trị.

16. Quy cách đóng gói

Hộp 2 vỉ x 10 viên nang.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

17.1. Điều kiện bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

17.2. Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng thuốc sau khi đã hết hạn sử dụng được in trên nhãn thuốc.

17.3. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

Tiêu chuẩn cơ sở.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc

Lek Pharmaceutical, d.d.

Verovškova 57

1526 Ljubljana,

Slovenia

Tờ hướng dẫn sử dụng được cập nhật lần cuối theo

- CDS v05_04_2020

- Công văn 5749_QLD_ĐK của Cục Quản lý Dược ngày 27.04.2017

- PI thuốc gốc Celebrex – duyệt ngày 20.02.2017