Rx

CELECOXIB

200 mg

- **Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.**
- **Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**
- **Để xa tầm tay trẻ em.**
- **Tờ hướng dẫn sử dụng nêu tóm tắt các thông tin quan trọng của thuốc. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.**

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC: Mỗi viên nang cứng chứa:
Thành phần dược chất: Celecoxib 200 mg.
Thành phần tá dược: Lactose, Povidon K30, Natri croscarmellose, Magnesi stearat, Natri lauryl sulfat, Nang cứng gelatin số 2 (Candurin silver fine, Erythrosin (FD&C Red No.3), Tartrazin (FD&C Yellow No.5), Red tekprint™SB-1018, Iron oxid red, Natri lauryl sulfat, Gelatin).
DẠNG BÀO CHẾ: Viên nang cứng.
Mô tả đặc điểm bên ngoài của thuốc: Viên nang cứng số 2, thân nang màu trắng in vòng đôi màu đỏ - nắp nang màu vàng in số 4618 màu đỏ, bên trong chứa bột thuốc màu trắng.

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 nguyên phát.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG:
Liều dùng:
Luôn dùng thuốc đúng liều lượng trong đơn thuốc.
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 nghị của celecoxib là 200 mg dùng liều đơn hoặc 100 mg x 2 lần mỗi ngày.
- *Điều trị triệu chứng trong viêm khớp dạng thấp (RA):* Liều khuyến nghị của celecoxib là 100 mg hoặc 200 mg x 2 lần mỗi ngày.
- *Viêm cột sống dính khớp (AS):* Liều khuyến nghị của celecoxib là 200 mg dùng liều đơn hoặc 100 mg x 2 lần mỗi ngày. Một số bệnh nhân có thể tốt hơn nếu dùng tổng liều mỗi ngày 400 mg.
- *Kiểm soát đau cấp tính:* Liều khởi đầu theo khuyến cáo của celecoxib là 400 mg, dùng thêm một liều 200 mg trong ngày đầu tiên nếu cần thiết. Trong các ngày tiếp theo, liều khuyến nghị là 200 mg x 2 lần mỗi ngày khi cần.
- *Điều trị đau bụng kinh nguyên phát:* Liều khởi đầu theo khuyến cáo của celecoxib là 400 mg, dùng thêm một liều 200 mg trong ngày đầu tiên nếu cần thiết. Trong các ngày tiếp theo, liều khuyến nghị là 200 mg x 2 lần mỗi ngày khi cần.
- *Những người có chuyển hóa kém CYP2C9:* Những bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ chuyển hóa kém qua CYP2C9 dựa trên tiền sử/kinh nghiệm với các cơ chất khác của CYP2C9 cần thận trọng khi dùng celecoxib. Bắt đầu điều trị với liều bằng ½ liều khuyến nghị thấp nhất (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc* và *Đặc tính dược động học*).

Người cao tuổi:
Nhìn chung không phải điều chỉnh liều. Tuy nhiên, với các bệnh nhân cao tuổi có cân nặng dưới 50 kg, nên bắt đầu điều trị với liều khuyến nghị thấp nhất.
Trẻ em:
Viêm khớp tự phát thiếu niên (JIA):

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

Celecoxib đã được nghiên cứu ở các bệnh nhân viêm khớp tự phát thiếu niên từ 2 - 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.
Suy gan: Không cần điều chỉnh liều với các bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh nhóm A). Dùng celecoxib theo nửa liều khuyến nghị cho các bệnh nhân viêm khớp hoặc bị đau trong suy gan vừa (Child-Pugh nhóm B).
Chưa có các nghiên cứu trên các bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh nhóm C) (xem phần *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 nghị trên những bệnh nhân đang điều trị với fluconazol, một chất ức chế CYP2C9. Cần thận trọng khi dùng kết hợp celecoxib với các chất ức chế CYP2C9 (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).
Cách dùng: Dùng uống.
- Viên nang Celecoxib 200 mg, với liều dùng đến 200 mg x 2 lần/ngày có thể dùng cùng thức ăn hoặc không.
- Với bệnh nhân khó nuốt viên nang, có thể cho lượng thuốc trong viên vào nước sinh tố táo, cháo, sữa chua hoặc chuối nghiền nát để uống cùng. Khi đó, phải cho toàn bộ lượng thuốc vào khoảng một thìa nhỏ nước sinh tố táo, cháo, sữa chua hoặc chuối nghiền nát ở nhiệt độ phòng và phải uống ngay với nước. Lượng thuốc đã trộn với nước sinh tố táo, cháo hoặc sữa chua ổn định trong khoảng 6 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh (2 °C – 8 °C/35 °F – 45 °F). Không được bảo quản trong tủ lạnh lượng thuốc đã trộn với chuối nghiền nát và phải uống ngay.
- Trường hợp quên uống một liều dùng: Hãy uống ngay khi nhớ ra. Nếu thời gian gần với lần dùng thuốc tiếp theo, bỏ qua liều đã quên và hãy dùng liều tiếp theo vào thời gian thường lệ. Không dùng liều gấp đôi để bù vào liều đã quên.
- Trường hợp uống quá nhiều viên thuốc: Hãy gặp ngay bác sỹ hoặc tới khoa Hồi sức - Cấp cứu của bệnh viện gần nhất.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:
Celecoxib chống chỉ định đối với:
- Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với celecoxib hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với sulfonamid.
- Bệnh nhân có tiền sử hen, mày đay hoặc có các phản ứng kiểu dị ứng sau khi dùng acid acetylsalicylic (ASA [aspirin]) hoặc các thuốc kháng viêm không steroid khác (các NSAID), bao gồm các thuốc ức chế đặc hiệu cyclooxygenase-2 (COX-2) khác.
- Điều trị đau trong phẫu thuật ghép mạch động mạch vành nhân tạo (CABG) (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:
*** Tác dụng trên tim mạch:**
- *Huyết khối tim mạch:* Celecoxib có thể gây tăng nguy cơ huyết khối tim mạch nghiêm trọng, nhồi máu cơ tim và đột quỵ, là những biến cố có thể gây tử vong. Tất cả các NSAID có thể có chung nguy cơ này. 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. Để giảm thiểu nguy cơ có thể xảy ra tác dụng không mong muốn trên tim mạch ở bệnh nhân điều trị với celecoxib, nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất có thể. Thầy thuốc và bệnh nhân cần cảnh giác với sự tiến triển của các biến cố này, ngay cả khi không có các triệu chứng về tim mạch trước đó. Bệnh nhân cần được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng của các độc tính nghiêm trọng trên tim mạch và các bước xử lý khi chúng xảy ra.
Hai thử nghiệm lâm sàng lớn, có đối chứng cho thấy 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 tắc nghẽn - huyết khối tim mạch do thiếu tác động trên chức năng tiểu cầu. Bởi vì celecoxib không ức chế sự kết tập tiểu cầu, do đó không nên ngừng các trị liệu kháng tiểu cầu (ví dụ acid acetylsalicylic) khi đang dùng celecoxib.
- *Tăng huyết áp:* Cũng như tất cả các NSAID khác, celecoxib có thể làm khởi phát cơn tăng huyết áp hoặc làm nặng thêm tình trạng tăng huyết áp vốn có, cả hai yếu tố này đều có thể làm tăng nguy cơ xảy ra các biến cố tim mạch. Cần thận trọng khi dùng các NSAID, kể cả celecoxib, trên bệnh nhân tăng huyết áp. Cần theo dõi huyết áp chặt chẽ khi bắt đầu điều trị với celecoxib cũng như trong suốt thời gian điều trị.
- *Ứ dịch và phù:* Cũng giống như các thuốc có tác dụng ức chế sự tổng hợp prostaglandin, phù nề và ứ dịch đã được quan sát trên một số bệnh nhân đang dùng celecoxib. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ các bệnh nhân bị suy tim sung huyết hoặc tăng huyết áp từ trước. Nên thận trọng khi dùng celecoxib trên bệnh nhân đã bị tổn thương chức năng tim, phù hoặc các tình trạng khác có thể trầm trọng hơn do ứ dịch và phù nề, bao gồm những bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu hoặc có nguy cơ giảm thể tích máu.
*** Tác dụng trên đường tiêu hóa:**
Thủng, loét hoặc chảy máu đường tiêu hóa trên và dưới đã xảy ra với các bệnh nhân dùng celecoxib. Những bệnh nhân có nguy cơ gặp phải những biến chứng đường tiêu hóa này khi dùng các thuốc NSAID hầu hết là người cao tuổi, bệnh nhân bị các bệnh tim mạch, bệnh nhân đang dùng aspirin, các glucocorticoid hoặc các NSAID khác, bệnh nhân sử dụng rượu hoặc bệnh nhân có tiền sử hoặc đang bị các bệnh đường tiêu hóa tiến triển như loét, các tình trạng chảy máu hoặc viêm đường tiêu hóa. Hầu hết các báo cáo ngẫu nhiên về các trường hợp tử vong do biến chứng tiêu hóa có liên quan đến celecoxib xảy ra ở người cao tuổi hoặc các bệnh nhân có thể chất yếu.
*** Tác dụng trên thận:**
Các NSAID bao gồm celecoxib có thể gây độc cho thận. Các thử nghiệm lâm sàng đã chỉ ra celecoxib có các tác dụng trên thận tương tự như các NSAID khác. Bệnh nhân có nguy cơ nhiễm độc thận cao nhất là người suy chức năng thận, suy tim, suy chức năng gan và người cao tuổi. Cần theo dõi cẩn thận cho những bệnh nhân này khi điều trị bằng celecoxib.
Cần thận trọng khi bắt đầu điều trị cho bệnh nhân mất nước. Trước tiên cần bù nước cho bệnh nhân rồi mới bắt đầu điều trị bằng celecoxib.
- *Bệnh thận tiến triển:*
Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận ở bệnh nhân bị bệnh thận tiến triển điều trị bằng celecoxib (xem phần *Liều dùng, cách dùng*).
*** Phản ứng dạng phản vệ:**
Cũng như các thuốc NSAID nói chung, các phản ứng dạng phản vệ có xảy ra ở các bệnh nhân dùng celecoxib (xem phần *Chống chỉ định*).
*** Các phản ứng nghiêm trọng trên da:**
Các phản ứng nghiêm trọng trên da, một số có thể dẫn đến tử vong, bao gồm viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc, đã được báo cáo nhưng rất hiếm gặp trong việc sử dụng celecoxib. Bệnh nhân thường có nguy cơ cao với các biến cố này trong giai đoạn sớm của quá trình điều trị, hầu hết các trường hợp này xảy ra chủ yếu trong tháng điều trị đầu tiên. Cần ngưng dùng celecoxib ngay khi xuất hiện mẫn đỏ da, tổn thương niêm mạc hoặc bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào.
*** Tác dụng trên gan:**
Chưa có nghiên cứu trên các bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh nhóm C). Không sử dụng celecoxib trên bệnh nhân suy gan nặng. Cần thận trọng khi sử dụng celecoxib trên bệnh nhân suy gan vừa (Child-Pugh nhóm B) và nên bắt đầu với liều bằng nửa liều khuyến nghị (xem phần *Liều dùng, cách dùng*).
Rất ít các phản ứng nghiêm trọng trên gan, bao gồm viêm gan bùng phát (một số trường hợp dẫn đến tử vong), hoại tử gan và suy gan (một số trường hợp gây tử vong hoặc cần phải ghép gan) đã được báo cáo khi sử dụng celecoxib.
Bệnh nhân có các triệu chứng và/hoặc dấu hiệu của suy gan hoặc người có xét nghiệm chức năng gan bất thường cần được theo dõi chặt chẽ về các dấu hiệu tiến triển trầm trọng các phản ứng trên gan trong quá trình điều trị với celecoxib.
*** Sử dụng với các thuốc chống đông máu đường uống:**
Việc sử dụng đồng thời các NSAID với các thuốc chống đông máu đường uống làm tăng nguy cơ chảy máu và cần phải thận trọng khi sử dụng. Các thuốc chống đông máu đường uống bao gồm nhóm warfarin/coumarin và các thuốc chống đông máu đường uống mới (như apixapan, dabigatran và rivaroxaban). Đã có báo cáo về trường hợp chảy máu nghiêm trọng trên các bệnh nhân đang dùng đồng thời warfarin hoặc các chất tương tự, trong đó có một số trường hợp gây tử vong. Do đã có báo cáo về tăng thời gian prothrombin (INR), cần theo dõi tác dụng chống đông/thời gian prothrombin ở những bệnh nhân đang sử dụng thuốc chống đông máu nhóm warfarin/coumarin sau khi bắt đầu điều trị cùng với celecoxib hoặc hiệu chỉnh liều của các thuốc này (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).
*** Viêm khớp tự phát thiếu niên khởi phát toàn thân:**
Cần thận trọng khi dùng các thuốc NSAID bao gồm celecoxib ở bệnh nhân bị viêm khớp tự phát thiếu niên khởi phát toàn thân, do nguy cơ đông máu nội mạch lan tỏa. Bệnh nhân bị viêm khớp tự phát thiếu niên khởi phát toàn thân khi dùng celecoxib phải được theo dõi xem có phát triển các xét nghiệm đông máu bất thường hay không.
*** Tổng quan:**
Với tác dụng chống viêm, celecoxib có thể làm mờ các dấu hiệu chẩn đoán, ví dụ như triệu chứng sốt trong chẩn đoán nhiễm khuẩn.
Cần tránh dùng đồng thời celecoxib với thuốc NSAID không phải aspirin.
*** Sự ức chế CYP2D6:**
Celecoxib là chất ức chế CYP2D6 ở mức độ vừa. Đối với những thuốc được chuyển hóa qua CYP2D6, cần phải giảm liều của các thuốc này khi bắt đầu sử dụng cùng với celecoxib hoặc tăng liều của các thuốc này khi dừng sử dụng celecoxib (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).
- Bệnh nhân có vấn đề về dung nạp galactose, bệnh nhân thiếu hụt enzym Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.
- Thuốc có chứa màu tartrazin, có thể gây các phản ứng dị ứng.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:
- Khả năng sinh sản:
Dựa trên cơ chế sử dụng của thuốc, việc sử dụng các NSAID, kể cả celecoxib có thể gây trì hoãn hoặc ngăn cản sự rụng trứng, dẫn đến hiện tượng vô sinh có hồi phục ở một số phụ nữ. Những phụ nữ khó thụ thai hay đang điều trị vô sinh cần cân nhắc việc ngừng dùng các NSAID, bao gồm cả celecoxib.
- Thời kỳ mang thai:
Không có nghiên cứu trên phụ nữ có thai. Một số nghiên cứu trên động vật cho thấy có độc tính trên sinh sản. Chưa có các dữ liệu tương đương trên người.
Celecoxib, cũng như các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin khác, có thể gây vô lực cơ tử cung và đóng sớm ống động mạch chủ, nên tránh sử dụng celecoxib trong quý 3 của thai kỳ.
Chỉ nên dùng celecoxib khi mang thai nếu lợi ích tiềm tàng đối với người mẹ vượt trội nguy cơ tiềm tàng đối với thai nhi.
Ức chế tổng hợp prostaglandin có thể gây ảnh hưởng bất lợi cho phụ nữ mang thai. Dữ liệu từ các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy việc tăng nguy cơ sảy thai tự phát sau khi dùng các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin trong giai đoạn sớm của thai kỳ. Trên động vật, việc sử dụng các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin làm tăng nguy cơ sảy thai ở giai đoạn trước và sau khi phôi làm tổ.
- Thời kỳ cho con bú:
Các nghiên cứu trên chuột cống cho thấy celecoxib được bài tiết qua sữa với nồng độ tương đương với nồng độ trong huyết tương. Ở phụ nữ cho con bú dùng celecoxib, rất ít celecoxib được chuyển vào trong sữa. Vì những tác dụng không mong muốn tiềm tàng của celecoxib trên trẻ đang bú mẹ, tùy theo lợi ích mong muốn của thuốc đối với người mẹ, nên cân nhắc ngừng thuốc hay ngừng cho con bú.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:
Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của celecoxib trên khả năng lái xe và vận hành máy móc, nhưng dựa trên các đặc tính dược lực học và mô tả tổng quát về tính an toàn của thuốc, có thể xem là thuốc không có ảnh hưởng.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC:
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 nghị thấp nhất (xem phần *Liều dùng, cách dùng* và *Đặc tính dược động học*).
Việc dùng đồng thời celecoxib với các chất ức chế CYP2C9 làm tăng nồng độ của celecoxib trong huyết tương. Do đó, cần phải giảm liều celecoxib khi dùng đồng thời với chất ức chế CYP2C9.
Việc dùng đồng thời celecoxib với các chất cảm ứng CYP2C9 như rifampicin, carbamazepin và barbiturat làm giảm nồng độ của celecoxib trong huyết tương. Do đó, cần phải tăng liều celecoxib khi dùng đồng thời với chất cảm ứng CYP2C9.
Nghiên cứu dược động học lâm sàng và các nghiên cứu *in vitro* cho thấy mặc dù celecoxib không phải là cơ chất nhưng lại là chất ức chế CYP2D6. Do đó, có thể có tương tác thuốc *in vivo* với các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6.
Với các thuốc cụ thể:
- Tương tác giữa celecoxib và warfarin hoặc các thuốc tương tự (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).
- *Lithi:* Ở các đối tượng khỏe mạnh, nồng độ lithi trong huyết tương tăng khoảng 17 % khi dùng đồng thời lithi và celecoxib. Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân đang điều trị bằng lithi khi bắt đầu hoặc ngừng sử dụng đồng thời với celecoxib.
- *Aspirin:* Celecoxib không ảnh hưởng đến tác dụng kháng tiểu cầu của aspirin liều thấp (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Vì không có tác dụng trên tiểu cầu, celecoxib không phải là chất thay thế cho aspirin trong điều trị dự phòng bệnh tim mạch.
- *Các thuốc chống tăng huyết áp bao gồm thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACEI) và chất đối kháng angiotensin II (được biết đến là thuốc ức chế thụ thể angiotensin, ARB), các thuốc lợi tiểu và các thuốc chẹn thụ thể beta:* Việc ức chế prostaglandin có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACEI) và/hoặc thuốc đối kháng angiotensin II, các thuốc lợi tiểu và các thuốc chẹn thụ thể beta.
Ở các bệnh nhân cao tuổi, người bị giảm thể dịch (kể cả đang dùng thuốc lợi tiểu) hoặc bị tổn thương chức năng thận, việc dùng đồng thời các NSAID, bao gồm thuốc ức chế chọn lọc COX-2, với thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACEI), thuốc đối kháng angiotensin II hoặc các thuốc lợi tiểu có thể dẫn đến tổn hại chức năng thận bao gồm cả suy thận cấp tính. Các tác dụng này thường là có thể phục hồi. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời celecoxib với các thuốc này. Bệnh nhân cần được bù đủ thể dịch và theo dõi chức năng thận khi bắt đầu phác đồ sử dụng phối hợp cũng như kiểm soát định kỳ sau đó.
Kết quả từ nghiên cứu lisinopril: Trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 28 ngày trên các bệnh nhân tăng huyết áp giai đoạn I và II đối chứng bằng lisinopril, việc sử dụng celecoxib 200 mg 2 lần/ngày không làm tăng huyết áp tâm thu và tâm trương khi so sánh với nhóm chứng sử dụng giả dược trong quá trình kiểm soát huyết áp 24 giờ. Trong nhóm bệnh nhân sử dụng đồng thời với celecoxib 200 mg ngày 2 lần, 48 % số bệnh nhân không đáp ứng với lisinopril trong lần thăm khám cuối cùng (nghĩa là huyết áp tâm trương lớn hơn 90 mmHg hoặc huyết áp tâm trương tăng hơn 10 % so với thời điểm ban đầu), đối với nhóm sử dụng giả dược con số này là 27 %. Sự khác biệt này có nghĩa về mặt thống kê.
- *Cyclosporin:* Vì các NSAID có tác dụng lên các prostaglandin ở thận, các thuốc này có thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc thận do cyclosporin.
- *Fluconazol và ketoconazol:* Dùng đồng thời fluconazol liều 200 mg, 1 lần/ngày làm tăng gấp đôi nồng độ celecoxib trong huyết tương do fluconazol có tác động ức chế men chuyển hóa celecoxib CYP P450 2C9. Nên bắt đầu sử dụng celecoxib với liều bằng nửa liều khuyến nghị trên các bệnh nhân đang dùng thuốc có tác dụng ức chế CYP2C9 như fluconazol (xem phần *Liều dùng, cách dùng*). Ketoconazol, một chất ức chế CYP3A4, không có tác dụng ức chế chuyển hóa celecoxib đáng kể trên lâm sàng.
- *Dextromethorphan và metoprolol:* Việc sử dụng đồng thời celecoxib 200 mg ngày 2 lần làm tăng lần lượt 2,6 lần và 1,5 lần nồng độ của dextromethorphan và metoprolol trong huyết tương (các cơ chất của CYP2D6). Điều này là do celecoxib ức chế chuyển 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 (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).
- *Thuốc lợi tiểu:* Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy rằng trên một số bệnh nhân, NSAID có thể làm giảm tác dụng tăng thải natri qua nước tiểu của furosemid và thiazid bằng cách ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận.
- *Methotrexat:* Không có các tương tác lâm sàng và dược động học quan trọng giữa celecoxib và methotrexat trong nghiên cứu lâm sàng giữa hai thuốc này.
- *Các thuốc tránh thai đường uống:* Trong một nghiên cứu tương tác, celecoxib không có tác dụng rõ ràng trên lâm sàng với dược động học của thuốc tránh thai đường uống loại kết hợp (1 mg norethindron/0,035 mg ethinyl estradiol).
- *Các thuốc khác:* Chưa có báo cáo tương tác quan trọng nào về mặt lâm sàng giữa celecoxib và thuốc kháng acid (nhôm và magnesi), omeprazol, glibenclamid (glyburid), phenytoin hoặc tolbutamid.
Tương kỵ của thuốc:
Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc dùng đường uống, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

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

Bảng 1. Tác dụng không mong muốn của thuốc từ 12 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược và/hoặc với hoạt chất và tần suất các tác dụng không mong muốn từ 89 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng liên quan đến sự đau và viêm với liều dùng hàng ngày từ 25 mg – 800 mg ở đối tượng người lớn.

Các cơ quan	Tần suất	Các phản ứng không mong muốn
Nhiễm khuẩn, nhiễm ký sinh trùng	*Thường gặp*	Viêm phế quản, viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, nhiễm khuẩn đường tiết niệu.
	Không thường gặp	Viêm họng, viêm mũi.
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	*Không thường gặp*	Thiếu máu.
	Hiếm gặp	Giảm tiểu cầu.
Rối loạn hệ miễn dịch	*Không thường gặp*	Quá mẫn.
Rối loạn tâm thần	*Thường gặp*	Mất ngủ.
	Không thường gặp	Lo lắng.
	Hiếm gặp	Trạng thái lú lẫn.
Rối loạn hệ thần kinh	*Thường gặp*	Chóng mặt.
	Không thường gặp	Tăng trương lực cơ, buồn ngủ.
Rối loạn mắt	*Không thường gặp*	Nhìn mờ.
Rối loạn tai và tai trong	*Không thường gặp*	Ù tai.
Rối loạn tim	*Không thường gặp*	Tim đập nhanh.
	Hiếm gặp	Suy tim sung huyết, loạn nhịp, nhịp tim nhanh.
Rối loạn mạch	*Thường gặp*	Tăng huyết áp (bao gồm tăng huyết áp tiến triển).
	Hiếm gặp	Đỏ mặt.
Rối loạn hô hấp, vùng ngực và trung thất	Thường gặp	Ho.
Rối loạn tiêu hóa	*Thường gặp*	Nôn, đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, đầy bụng.
	Không thường gặp	Loét dạ dày, các vấn đề về răng.
	Hiếm gặp	Loét tá tràng, loét thực quản.
	Rất hiếm gặp	Thủng ruột, viêm tụy.
Rối loạn gan mật	*Không thường gặp*	Tăng enzym gan (bao gồm tăng enzym Alanin aminotransferase và Aspartat aminotransferase).
Rối loạn da và mô dưới da	*Thường gặp*	Ngứa (bao gồm ngứa toàn thân), phát ban.
	Không thường gặp	Mày đay, bầm máu.
	Hiếm gặp	Phù mạch, rụng tóc.
	Rất hiếm gặp	Viêm da bọng nước.
Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc	*Thường gặp*	Phù ngoại biên.
	Không thường gặp	Phù mặt, bệnh giả cúm.
Tổn thương, nhiễm độc và tình trạng do thủ thuật gây ra	*Không thường gặp*	Tổn thương.

Các tác dụng không mong muốn của thuốc* thêm vào trong Bảng 2 dưới đây được xác định với tỷ lệ lớn hơn giả dược trong các nghiên cứu phòng ngừa polyp kéo dài tối đa 3 năm với liều dùng hàng ngày từ 400 mg - 800 mg. Các tần suất của tác dụng không mong muốn trong Bảng 2 được quyết định dựa trên những nghiên cứu phòng ngừa polyp trong thời gian dài và được định nghĩa như sau: Rất thường gặp (≥ 10 %), thường gặp (≥ 1 % và < 10 %), không thường gặp (≥ 0,1 % và < 1 %). Các tác dụng không mong muốn trong Bảng 2 được liệt kê theo hệ cơ quan và xếp thứ tự giảm dần theo tần suất.

Bảng 2. Các tác dụng không mong muốn trong các nghiên cứu phòng ngừa polyp trong thời gian tối đa 3 năm với liều dùng hàng ngày từ 400 mg – 800 mg.

Các cơ quan	Tần suất	Các phản ứng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	*Thường gặp*	Nhiễm khuẩn tai, nhiễm nấm**.
	Không thường gặp	Nhiễm *Helicobacter, Herpes zoster,* viêm quầng, nhiễm khuẩn vết thương, viêm lợi, viêm tai trong, nhiễm khuẩn.
Khối u lành tính, ác tính và chưa phân loại	*Không thường gặp*	U mỡ.
Rối loạn tâm thần	*Không thường gặp*	Rối loạn giấc ngủ.
Rối loạn hệ thần kinh	*Không thường gặp*	Nhồi máu não.
Rối loạn mắt	*Không thường gặp*	Xuất huyết kết mạc, đốm đen bay trước mắt.
Rối loạn tai và tai trong	*Không thường gặp*	Giảm thính lực.
Rối loạn tim	*Thường gặp*	Nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực.
	Không thường gặp	Đau thắt ngực thể không ổn định, thiểu năng van động mạch, vữa xơ động mạch vành, nhịp tim chậm xoang, phì đại tâm thất.
Rối loạn mạch	*Rất thường gặp*	Tăng huyết áp*.
	Không thường gặp	Huyết khối tĩnh mạch sâu, tụ máu.
Rối loạn hô hấp, vùng ngực và trung thất	*Thường gặp*	Khó thở.
	Không thường gặp	Khó phát âm.
Rối loạn tiêu hóa	*Rất thường gặp*	Tiêu chảy*.
	Thường gặp	Buồn nôn*, khó nuốt, hội chứng ruột kích thích, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, buồn nôn, bệnh túi thừa.
	Không thường gặp	Trĩ xuất huyết, nhu động ruột thường xuyên, loét miệng, viêm dạ dày.
Rối loạn gan mật	*Hiếm gặp*	Tăng enzym gan (bao gồm tăng enzym Alanin aminotransferase và Aspartat aminotransferase).
Rối loạn da và mô dưới da	*Không thường gặp*	Viêm da dị ứng.
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	*Thường gặp*	Co thắt cơ.
	Không thường gặp	Nang hoạt dịch.
Rối loạn thận và tiết niệu	*Thường gặp*	Bệnh sỏi thận.
	Không thường gặp	Đi tiểu đêm.
Rối loạn tuyến vú và hệ sinh sản	*Thường gặp*	Xuất huyết âm đạo, viêm tiền liệt tuyến, tăng sản tiền liệt tuyến lành tính.
	Không thường gặp	Nang buồng trứng, các triệu chứng tắt kinh, căng ngực, thống kinh.
Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc	*Không thường gặp*	Phù.
Các xét nghiệm	*Thường gặp*	Tăng creatinin máu, tăng kháng nguyên đặc hiệu tiền liệt tuyến, tăng cân.
	Không thường gặp	Tăng kali máu, tăng natri máu, giảm testosteron máu, giảm tỷ lệ hồng cầu, tăng hemoglobin.
Tổn thương, nhiễm độc và các biến chứng do thủ thuật gây ra	*Không thường gặp*	Gãy chân, gãy chi dưới, gãy xương, viêm mỏm gò xương, đứt gân.

**Tăng huyết áp, nôn, tiêu chảy và tăng enzym gan được liệt kê trong Bảng 2 vì có tần suất cao hơn trong những nghiên cứu này, kéo dài tới 3 năm, so với Bảng 1 bao gồm những tác dụng không mong muốn từ các nghiên cứu chỉ kéo dài 12 tuần.*
***Chủ yếu là nhiễm nấm tại chỗ.*
Bệnh nhân nhi
Nói chung, các tác dụng không mong muốn quan sát thấy trong nghiên cứu then chốt ở trẻ em tương tự như những phản ứng gặp trong nghiên cứu viêm khớp ở người lớn (*xem Bảng 1 và phần Đặc tính dược lực học* (Viêm khớp tự phát thiếu niên)). Thêm vào đó, sau đây là những tác dụng không mong muốn không được liệt kê trong Bảng 1 do các nghiên cứu viên quan sát thấy và có thể liên quan đến celecoxib: Đau đầu (11,3 %, rất thường gặp), tiểu ra máu (0,6 %, ít gặp) và cơn hen [1 bệnh nhân đã bị hen có kiểm soát ở thời điểm ban đầu] (0,6 %, ít gặp). So sánh với naproxen, celecoxib với liều 3 và 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.
- Tác dụng không mong muốn được báo cáo sau khi lưu hành:
Mặc dù những tác dụng không mong muốn này được xác định thông qua quá trình lưu hành, tần suất của chúng vẫn được đánh giá tham khảo từ các thử nghiệm lâm sàng. Như ở trên, tần suất của các tác dụng không mong muốn này dựa trên khảo sát của các thử nghiệm lâm sàng trên 38.102 bệnh nhân sử dụng celecoxib.
- Nguy cơ huyết khối tim mạch (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Bảng tóm tắt các phản ứng không mong muốn:

Các cơ quan	Tần suất	Các phản ứng không mong muốn
Rối loạn hệ miễn dịch	*Rất hiếm gặp*	Các phản ứng dạng phản vệ.
Rối loạn tâm thần	*Hiếm gặp*	Ảo giác.
Rối loạn hệ thần kinh	*Rất hiếm gặp*	Xuất huyết não, viêm màng não vô khuẩn, mất vị giác, mất khứu giác.
Rối loạn mắt	*Không thường gặp*	Viêm kết mạc.
Rối loạn mạch	*Rất hiếm gặp*	Viêm mạch.
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	*Hiếm gặp*	Nghẽn mạch phổi, viêm phổi.
Rối loạn tiêu hóa	*Hiếm gặp*	Xuất huyết tiêu hóa.
Rối loạn gan mật	*Hiếm gặp*	Viêm gan.
	Rất hiếm gặp	Suy gan, viêm gan bùng phát, hoại tử gan (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*), ứ mật, viêm gan tắc mật, bệnh vàng da.
Rối loạn da và mô dưới da	*Hiếm gặp*	Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng.
	Rất hiếm gặp	Hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, hoại tử biểu bì nhiễm độc, phản ứng do thuốc kèm theo tăng bạch cầu ưa eosin và các triệu chứng toàn thân (DRESS hoặc hội chứng quá mẫn), ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP), viêm da tróc vảy.
Rối loạn thận và tiết niệu	*Hiếm gặp*	Suy thận cấp (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*), hạ natri máu.
	Rất hiếm gặp	Viêm thận kẽ, hội chứng thận hư, viêm cầu thận tổn thương tối thiểu.
Rối loạn tuyến vú và hệ sinh sản	*Hiếm gặp*	Rối loạn kinh nguyệt.
	Không được biết †	Rối loạn khả năng sinh sản ở phụ nữ (xem phần *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).
Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc	*Không thường gặp*	Đau ngực.

† Phụ nữ dự định có thai bị loại ra khỏi các thử nghiệm này, do đó việc tham khảo dữ liệu lâm sàng về tần suất cho các tác dụng không mong muốn này là không phù hợp.
Tần suất của các tác dụng không mong muốn này được định nghĩa như sau: *Rất thường gặp* (≥ 10 %), *thường gặp* (≥ 1 % và < 10 %), *không thường gặp* (≥ 0,1 % và < 1 %), *hiếm gặp* (≥ 0,01 % và < 0,1 %), *rất hiếm gặp* (< 0,01 %), *không được biết* (không thể dự đoán từ dữ liệu hiện có).

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:
Nhóm dược lý: Các coxib.
Mã ATC: M01AH01.
Cơ chế tác dụng của celecoxib là ức chế sự tổng hợp prostaglandin ban đầu thông qua việc ức chế enzym cyclooxygenase-2 (COX-2). Ở nồng độ điều trị trên người, celecoxib không ức chế enzym cyclooxygenase-1 (COX-1). COX-2 được tạo ra nhằm đáp ứng với tác nhân gây viêm. Điều này dẫn đến việc tổng hợp và tích lũy các prostanoid gây viêm, đặc biệt là prostaglandin E2, gây viêm, phù nề và đau. Celecoxib có tác động như chất kháng viêm, giảm đau và hạ nhiệt trên các loài động vật do ngăn cản quá trình sản xuất các prostanoid gây viêm thông qua ức chế COX-2. Trong u ruột kết ở các loài động vật, celecoxib giảm tỷ lệ mới mắc và sự nhân lên của các khối u.
Các nghiên cứu *in vivo* và *ex vivo* cho thấy celecoxib có ái lực rất thấp với enzym COX-1. Vì vậy, ở liều điều trị, celecoxib không có tác dụng trên các prostanoid được tổng hợp nhờ hoạt hóa COX-1, do đó, không ảnh hưởng tới các quá trình sinh lý bình thường liên quan đến COX-1 ở các mô, đặc biệt với dạ dày, ruột và tiểu cầu.
<u>*Nghiên cứu lâm sàng:*</u>
Thoái hóa khớp (OA): Celecoxib đã chứng minh có khả năng làm giảm đau khớp rõ rệt so với giả dược. Celecoxib được đánh giá trong điều trị các dấu hiệu và triệu chứng của thoái hóa khớp gối và hông trên khoảng 4200 bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng có đối chứng bằng giả dược và với hoạt chất khác trong thời gian tối đa 12 tuần. Ở bệnh nhân thoái hóa khớp, điều trị bằng celecoxib 100 mg hai lần mỗi ngày hoặc 200 mg một lần mỗi ngày giúp cải thiện chỉ số thoái hóa khớp WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities), là chỉ số tổng hợp các đại lượng đo lường về đau, cứng khớp và chức năng trong thoái hóa khớp. Trong ba nghiên cứu kéo dài 12 tuần về đau kèm theo bùng phát thoái hóa khớp, celecoxib liều dùng 100 mg hai lần mỗi ngày hoặc 200 mg hai lần mỗi ngày giúp giảm rõ rệt cơn đau trong vòng 24 - 48 giờ sau liều dùng khởi đầu. Ở liều dùng 100 mg hai lần mỗi ngày hoặc 200 mg hai lần mỗi ngày, hiệu quả của celecoxib tương tự như hiệu quả của naproxen 500 mg hai lần mỗi ngày. Liều dùng 200 mg hai lần mỗi ngày không mang lại thêm lợi ích nào so với liều 100 mg hai lần mỗi ngày. Liều dùng mỗi ngày tổng cộng 200 mg đã cho thấy có hiệu quả như nhau, dù dùng 100 mg hai lần mỗi ngày hay 200 mg một lần mỗi ngày.
Viêm khớp dạng thấp (RA): Celecoxib đã được chứng minh có khả năng làm giảm rõ rệt tình trạng nhức/đau khớp và sưng khớp so với giả dược. Celecoxib được đánh giá để điều trị các dấu hiệu và triệu chứng của viêm khớp dạng thấp (RA) trên khoảng 2100 bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược và với hoạt chất khác trong thời gian tối đa 24 tuần. Celecoxib cho thấy hiệu quả vượt trội so với giả dược trong các nghiên cứu này, bằng cách sử dụng Chỉ số đáp ứng ACR20 (Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ 20), là chỉ số tổng hợp các đại lượng đo lường lâm sàng, xét nghiệm và chức năng trong Viêm khớp dạng thấp. Liều celecoxib 100 mg hai lần mỗi ngày và 200 mg hai lần mỗi ngày có hiệu quả tương tự nhau và cả hai đều tương đương với naproxen 500 mg hai lần mỗi ngày.
Mặc dù celecoxib 100 mg hai lần mỗi ngày và 200 mg hai lần mỗi ngày cho hiệu quả tổng thể như nhau, một số bệnh nhân đã nhận được lợi ích cao hơn khi dùng liều 200 mg hai lần mỗi ngày. Liều 400 mg hai lần mỗi ngày không mang lại thêm lợi ích nào so với liều 100 mg hay 200 mg hai lần mỗi ngày.
Viêm khớp tự phát thiếu niên (JIA): Trong nghiên cứu so sánh không thua kém, đa trung tâm, nhóm song song, có đối chứng bằng hoạt chất, mù đôi, ngẫu nhiên, trong thời gian 12 tuần bao gồm 242 bệnh nhân từ 2 - 17 tuổi bị viêm khớp tự phát thiếu niên ở thể viêm ít khớp, viêm ít khớp mở rộng hoặc đa khớp (có yếu tố thấp khớp dương tính hoặc âm tính), và viêm khớp tự phát thiếu niên khởi phát toàn thân (với các đặc điểm toàn thân hiện tại bất hoạt), được điều trị bằng 1 trong các phác đồ sau: Celecoxib 3 mg/kg ngày 2 lần (tối đa 150 mg/ngày); celecoxib 6 mg/kg ngày 2 lần (tối đa 300 mg/ngày); naproxen 7,5 mg/kg ngày 2 lần (tối đa 500 mg/ngày). Tỷ lệ đáp ứng dựa trên tiêu chí 30 Nhi khoa ACR, là tiêu chí tổng hợp đo lường các yếu tố lâm sàng, xét nghiệm và chức năng của viêm khớp tự phát thiếu niên (JIA). Tỷ lệ đáp ứng 30 Nhi khoa ACR ở tuần 12 là 69 %, 80 % và 67 % lần lượt cho các nhóm điều trị bằng celecoxib 3 mg/kg, celecoxib 6 mg/kg và naproxen 7,5 mg/kg, chứng minh cả hai liều đều không thua kém so với naproxen. Tính ổn định của hiệu quả điều trị được quan sát trong 12 tuần nghiên cứu nhãn mở sau khi tiến hành nghiên cứu mù đôi kéo dài 12 tuần nói trên, trong đó 202 bệnh nhân được nhận celecoxib 6 mg/kg đến tối đa là 300 mg hai lần mỗi ngày.
Hiệu quả và sự an toàn của celecoxib đối với viêm khớp tự phát thiếu niên chưa được nghiên cứu với thời gian quá 6 tháng. Độc tính trên tim mạch lâu dài ở trẻ em khi sử dụng celecoxib chưa được đánh giá và không rõ liệu nguy cơ lâu dài có thể sẽ giống như đã thấy ở trên người trưởng thành sử dụng celecoxib hoặc NSAID chọn lọc và không chọn lọc COX-2 khác hay không (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).
Giảm đau, kể cả đau bụng kinh nguyên phát: Trong các mô hình giảm đau cấp tính trong cơn đau sau phẫu thuật răng miệng, đau sau phẫu thuật chấn thương chỉnh hình và đau bụng kinh nguyên phát, celecoxib làm giảm đau từ vừa đến nặng theo đánh giá của bệnh nhân. Liều đơn celecoxib giúp giảm đau trong vòng 60 phút (xem phần *Liều dùng, cách dùng*).
Viêm cột sống dính khớp (AS): Celecoxib được đánh giá ở các bệnh nhân viêm cột sống dính khớp trong hai thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với hoạt chất khác và với giả dược (naproxen hoặc ketoprofen) trong thời gian 6 và 12 tuần. Celecoxib ở liều 100 mg hai lần mỗi ngày, 200 mg một lần mỗi ngày và 400 mg một lần mỗi ngày cho thấy có tác dụng vượt trội về mặt thống kê so với giả dược trong các nghiên cứu này, cho tất cả ba đại lượng chính đánh giá hiệu quả điều trị gồm: thang điểm (co-primary) đánh giá mức độ đau tổng thể (Thang ước lượng trực quan), mức độ hoạt động tổng thể của bệnh (Thang ước lượng trực quan) và suy giảm chức năng (Chỉ số chức năng viêm cột sống dính khớp Bath). Trong nghiên cứu kéo dài 12 tuần, không có sự khác biệt về mức độ cải thiện ở liều celecoxib từ 200 mg - 400 mg khi so sánh mức thay đổi trung bình so với ban đầu, nhưng có tỷ lệ phần trăm bệnh nhân đáp ứng với celecoxib 400 mg (53 %) cao hơn so với celecoxib 200 mg (44 %), bằng phương pháp Đánh giá dựa trên tiêu chí đáp ứng trong viêm cột sống dính khớp (ASAS 20). Phương pháp ASAS 20 định nghĩa sự đáp ứng là cải thiện hơn so với mức ban đầu ít nhất là 20 % và mức cải thiện tuyệt đối ít nhất là 10 mm, trên thang đo từ 0 - 100 mm, trong ít nhất ba trong bốn yếu tố sau đây: đánh giá tổng thể bệnh nhân, đau, chỉ số chức năng viêm cột sống dính khớp Bath và viêm. Phân tích trên những người đáp ứng cũng cho thấy không có thay đổi nào về tỷ lệ đáp ứng khi vượt quá 6 tuần.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:
Hấp thu:
Dược động học của celecoxib đã được đánh giá trên khoảng 1.500 người. Khi dùng lúc đói celecoxib dễ dàng được hấp thu và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khoảng 2 - 3 giờ. Sinh khả dụng đường uống dạng viên nang là 99 % so với dạng hỗn dịch (dạng đường uống tối ưu hiện có). Khi được dùng lúc đói, cả nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) và diện tích dưới đường cong (AUC) đều tỷ lệ với liều cho đến 200 mg, 2 lần/ngày, ở liều cao hơn tỷ lệ tăng tương ứng của C_{max} và AUC thấp hơn.
Phân bố:
Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương (tỷ lệ này không phụ thuộc nồng độ) là khoảng 97 % ở nồng độ điều trị trong huyết tương và celecoxib không ưu tiên gắn với hồng cầu.
Chuyển hóa:
Celecoxib được chuyển hóa chủ yếu qua cytochrom P450 2C9. Ba sản phẩm chuyển hóa không có tác dụng ức chế COX-1 hoặc COX-2 được nhận diện trong huyết tương người là alcol bậc nhất, acid carboxylic tương ứng và dạng liên hợp với glucuronid của nó.
Hoạt tính của cytochrom P450 2C9 giảm ở người có đa hình di truyền và điều này dẫn đến giảm hoạt tính của enzym, ví dụ người đồng hợp tử đối với đa hình CYP2C9*3.
Trong nghiên cứu dược động học của celecoxib 200 mg dùng 1 lần/ngày ở người tình nguyện khỏe mạnh, có kiểu gen CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 hoặc CYP2C9*3/*3, giá trị trung bình C_{max} và AUC_{0-24} của celecoxib vào ngày 7 lần lượt xấp xỉ gấp 4 lần và 7 lần, ở người có kiểu gen CYP2C9*3/*3 so với kiểu gen khác. Trong 3 nghiên cứu đơn liều riêng lẻ, có tổng cộng 5 đối tượng có kiểu gen CYP2C9*3/*3, liều đơn AUC_{0-24} liều đơn tăng khoảng 3 lần so với người chuyển hóa bình thường. Ước tính tần suất của kiểu gen *3/*3 là 0,3 % đến 1,0 % giữa các nhóm chủng tộc khác nhau.
Cần thận trọng khi dùng celecoxib ở bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ có chuyển hóa CYP2C9 kém dựa trên tiền sử/kinh nghiệm với các cơ chất khác của CYP2C9. Nên xem xét việc bắt đầu điều trị với một nửa liều khuyến nghị thấp nhất (xem phần *Liều dùng, cách dùng* và *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).
Thải trừ:
Thải trừ celecoxib chủ yếu do chuyển hóa qua gan với dưới 1 % liều dùng được bài tiết nguyên dạng qua nước tiểu. Sau khi dùng đa liều, thời gian bán thải là 8 - 12 giờ và tốc độ thanh thải khoảng 500 ml/phút. Với đa liều, nồng độ thuốc trong huyết tương ổn định đạt được trước ngày thứ 5. Biến thiên giữa các đối tượng về các thông số dược động học chính (AUC, C_{max}, thời gian bán thải) là khoảng 30 %. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định trung bình là khoảng 500 lít/70 kg ở người trưởng thành khỏe mạnh cho thấy sự phân bố rộng khắp của celecoxib vào các mô. Các nghiên cứu tiền lâm sàng đã xác định thuốc vượt qua được hàng rào máu não.
Ảnh hưởng của thức ăn:
Dùng thuốc cùng thức ăn (giàu chất béo) làm chậm sự hấp thu thể hiện qua T_{max} đạt được sau khoảng 4 giờ và sinh khả dụng tăng 20 % (xem phần *Liều dùng, cách dùng*).
Ở người tình nguyện khỏe mạnh, lượng hấp thu toàn thân (AUC) của celecoxib tương đương giữa dạng uống nguyên viên nang hoặc dạng hòa tan trong nước sinh tố táo. Không có sự thay đổi đáng kể về C_{max}, T_{max} hoặc $T_{1/2}$ sau khi uống thuốc nguyên viên hoặc hòa tan vào nước sinh tố táo.
Các nhóm bệnh nhân đặc biệt:
Người cao tuổi:
Ở người trên 65 tuổi, C_{max} và AUC của celecoxib tăng lên 1,5 - 2 lần. Điều này chủ yếu liên quan đến cân nặng chứ không do thay đổi về tuổi tác, nồng độ celecoxib càng cao hơn ở những bệnh nhân có cân nặng càng thấp và do đó những người cao tuổi có cân nặng trung bình thấp có nồng độ celecoxib cao hơn những người trẻ. Do vậy, phụ nữ cao tuổi có xu hướng có nồng độ huyết tương cao hơn đàn ông cao tuổi. Nói chung, không thực sự cần điều chỉnh liều. Tuy nhiên, với các bệnh nhân cao tuổi có cân nặng dưới trung bình (< 50 kg), nên dùng liều khuyến nghị thấp nhất.
Trẻ em:
Dược động học ở trạng thái ổn định của celecoxib dùng ở dạng hỗn dịch uống được đánh giá ở 152 bệnh nhân viêm khớp tự phát thiếu niên từ 2 tuổi - 17 tuổi có cân nặng 10 ≥ kg bị viêm khớp tự phát thiếu niên (có yếu tố thấp dương tính hoặc âm tính) ở một hoặc vài khớp, thể mở rộng hoặc đa khớp và bệnh nhân bị viêm khớp tự phát thiếu niên khởi phát toàn thân (với các đặc điểm hiện tại toàn thân bất hoạt). Phân tích dược động học quần thể chỉ ra rằng độ thanh thải đường uống (không điều chỉnh theo cân nặng) của celecoxib tăng với tỷ lệ ít hơn so với mức tăng cân nặng, với bệnh nhân 10 kg và 25 kg dự đoán có độ thanh thải lần lượt giảm 40 % và 24 % so với bệnh nhân viêm khớp dạng thấp nặng 70 kg.
Dùng viên nang 50 mg, 2 lần/ngày cho bệnh nhân viêm khớp tự phát thiếu niên có cân nặng từ 10 – 25 kg và dùng viên nang 100 mg cho bệnh nhân viêm khớp tự phát thiếu niên có cân nặng từ 25 kg trở lên đạt được nồng độ huyết tương tương tự như nồng độ huyết tương trong thử nghiệm lâm sàng, điều này chỉ ra rằng tác dụng khi dùng celecoxib không thua kém khi dùng naproxen liều 7,5 mg 2 lần/ngày (xem phần *Liều dùng, cách dùng*). Celecoxib chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân viêm khớp tự phát thiếu niên dưới 2 tuổi, bệnh nhân cân nặng dưới 10 kg (22 lbs) hoặc trong thời gian quá 24 tuần.
Chủng tộc:
Phân tích tổng hợp về các nghiên cứu dược động học đã dự đoán tỷ lệ AUC của celecoxib với người da đen cao hơn khoảng 40 % so với người da trắng. Nguyên nhân và ý nghĩa lâm sàng của vấn đề này vẫn chưa được biết.
Suy gan:
Nồng độ huyết tương của celecoxib ở các bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh nhóm A) không khác biệt đáng kể so với nồng độ ở nhóm đối chứng cùng tuổi và giới tính. Ở các bệnh nhân suy gan vừa (Child-Pugh nhóm B), nồng độ celecoxib huyết thanh gấp khoảng 2 lần nồng độ so với nhóm đối chứng tương ứng (xem phần *Liều dùng, cách dùng*).
Suy thận:
Ở người tình nguyện cao tuổi bị giảm tốc độ lọc cầu thận (GFR) do tuổi (GFR trung bình > 65 ml/phút/1,73 m^2) ở bệnh nhân bị suy thận mạn ổn định (CFR 35 – 60 ml/phút/1,73 m^2) dược động học của celecoxib tương đương với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Không có liên hệ đáng kể nào được tìm thấy giữa creatinin huyết thanh (hoặc hệ số thanh thải creatinin) và độ thanh thải celecoxib. Suy thận nặng không thay đổi độ thanh thải celecoxib do đường thải trừ chính của thuốc là qua chuyển hóa tại gan thành dạng không hoạt tính.
Ảnh hưởng trên thận: Vai trò tương đối của COX-1 và COX-2 trong sinh lý thận chưa được biết đầy đủ. Celecoxib giảm thải trừ qua thận của PGE_2 và 6-keto PGF_1 α (một chất chuyển hóa của prostacyclin) nhưng không ảnh hưởng đến thải trừ thromboxan B_2 huyết thanh và 11-dehydro-TXB_2, một chất chuyển hóa của thromboxan (đều là sản phẩm của COX-1). Các nghiên cứu riêng biệt đã cho thấy celecoxib không làm giảm GFR ở bệnh nhân lớn tuổi hoặc bệnh nhân suy thận mạn. Các nghiên cứu này cũng cho thấy có sự giảm nhẹ bài tiết natri. Trong các nghiên cứu trên bệnh nhân viêm khớp, tỷ lệ phù mạch ngoại vi đã được quan sát thấy là tương đương với tỷ lệ này ở bệnh nhân dùng các thuốc ức chế COX không đặc hiệu (cũng có tác động ức chế COX-2). Điều này dễ thấy nhất ở các bệnh nhân đang điều trị kết hợp với thuốc lợi tiểu. Tuy nhiên, không thấy tăng tỷ lệ tăng huyết áp và suy tim, tình trạng phù mạch ngoại vi thường nhẹ và tự hết.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:
- Hộp 3 vỉ x 10 viên, hộp 10 vỉ x 10 viên.
- Chai 100 viên, chai 180 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30 °C, tránh ánh sáng.
HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS.
CƠ SỞ SẢN XUẤT:

DOMESCO
CÔNG TY CỔ PHẦN XUẤT NHẬP KHẨU Y TẾ DOMESCO
Địa chỉ: Số 346 đường Nguyễn Huệ, Phường Mỹ Phú, Thành phố Cao Lãnh, Tỉnh Đồng Tháp
Điện thoại: 1800.969.660