

# BVCelex 200

**THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.**

**ĐẺ XÀ TẮM TAY TRẺ EM.**

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.**

**THÀNH PHẦN:** Mỗi viên nang cứng:

Thành phần được chất:

Celecoxib.....200 mg.

Thành phần tá được: Tinh bột ngô, microcrystalline cellulose, povidon K30, natri lauryl sulfat, crospovidon, natri starch glycolat, natri croscarmellose, talc, magnesii stearat.

**DANG BẢO CHẾ:**

Viên nang cứng số 0 màu trắng, bên trong chứa cốm thuốc màu trắng đến trắng ngà.

**CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ:**

Chỉ định ở người lớn để điều trị triệu chứng của thoái hóa khớp, viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp.

**LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:**

**Cách dùng:**

- Viên nang BV Celex 200 có thể dùng cùng thức ăn hoặc không, uống nguyên viên thuốc cùng với nước.

- Các nguy cơ trên 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.

**Liều dùng:**

*Người lớn:*

-*Điều trị triệu chứng trong thoái hóa khớp (OA):* liều khuyến cáo là 200 mg dùng liều đơn hoặc 100 mg, 2 lần mỗi ngày. Có thể tăng liều lên 200 mg x 2 lần/ngày để tăng hiệu quả ở những bệnh nhân không đáp ứng với liều thấp hơn. Nếu sau 2 tuần điều trị không có tiến triển tốt, nên cân nhắc lựa chọn liệu trình điều trị khác.

-*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. Nếu sau 2 tuần điều trị không có tiến triển tốt, nên cân nhắc lựa chọn liệu trình điều trị khác.

-*Viêm cột sống dính khớp (AS):* liều khuyến cáo của celecoxib là 200 mg dùng liều đơn hoặc 100 mg dùng 2 lần mỗi ngày. Một số bệnh nhân có thể đạt hiệu quả điều trị tốt hơn nếu dùng tổng liều mỗi ngày 400 mg. Nếu sau 2 tuần điều trị không có tiến triển tốt, nên cân nhắc lựa chọn liệu trình điều trị khác.

- Liều tối đa được khuyến cáo là 400 mg/ngày.

*Người cao tuổi (> 65 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.

*Suy gan:*Dùng celecoxib theo liều bằng một nửa liều khuyến cáo cho các bệnh nhân suy gan và (Child-Pugh nhóm B). Chưa có các nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh nhóm C).

*Suy thận:* Kinh nghiệm sử dụng celecoxib ở bệnh nhân suy thận nhẹ và vừa còn hạn chế. Thận trọng khi dùng thuốc cho những bệnh nhân này.

*Trẻ em:* Chống chỉ định.

*Những người 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 của CYP2C9 khác cần thận trọng khi dùng celecoxib. Bắt đầu điều trị với liều bằng ½ liều khuyến nghị thấp nhất.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH:**

- 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.

- Loét dạ dày tá tràng đang hoạt động hoặc chảy máu đường tiêu hóa (GI).

- Các bệnh nhân có tiền sử hen, mê đờ hoặc có các phản ứng kiểu dị ứng sau khi dùng acid acetylsalicylic hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác, bao gồm các thuốc ức chế đặc hiệu cyclooxygenase - 2 khác.

- Phụ nữ đang mang thai hoặc có khả năng mang thai.

- Phụ nữ đang cho con bú.

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

- Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút.

- Bệnh nhân bị viêm ruột.

- Bệnh nhân bị suy tim sung huyết (NYHA II-IV).

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

**CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG:**

- Thùng đường tiêu hóa trên và dưới, loét hoặc chảy máu đã xảy ra với các bệnh nhân dùng celecoxib.

Những bệnh nhân có nguy cơ cao nhất bị những biến chứng này khi dùng các thuốc NSAID bao gồm: người cao tuổi, bệnh nhân bị các bệnh tim mạch, bệnh nhân đang dùng aspirin, các NSAID khác hoặc bệnh nhân có tiền sử bệnh đường tiêu hóa như loét hoặc chảy máu đường tiêu hóa.

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

- Sự khác biệt về độ an toàn GI giữa các chất ức chế COX-2 chọn lọc + acid salicylic so với NSAID + acid salicylic chưa được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng dài hạn.

- Tránh dùng đồng thời celecoxib và NSAID.

-*Huyết khối tim mạch:* Celecoxib có thể gây tăng nguy cơ huyết khối tim mạch nghiêm trọng, nhồi máu cơ tim, và đột quy, những biến cố này có thể gây tử vong. Tất cả các NSAID đều 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 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 trong thời gian ngắn nhất có thể. Cần định kỳ đánh giá lại nhu cầu của bệnh nhân về giảm triệu chứng và đáp ứng với điều trị, đặc biệt ở những bệnh nhân bị thoái hóa khớp. Thấy thuốc và bệnh nhân cần cảnh giác với sự phát triển của các trường hợp 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 phải làm khi chúng xảy ra.

- Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ đáng kể đối với các biến cố tim mạch (như tăng huyết áp, tăng lipid máu, đái tháo đường, hút thuốc lá), cần nhắc khi điều trị với celecoxib.

- Các chất ức chế chọn lọc COX-2 không thay thế được cho acid salicylic trong điều trị dự phòng huyết khối tim mạch vì chúng không có tác dụng chống kết tập tiểu cầu. Vì vậy không nên ngừng các liệu pháp kết tập tiểu cầu.

- Cũng giống như các thuốc có tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin, phù nề và dị dích đã gặp trên một số bệnh nhân dùng celecoxib. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân bị suy tim sung huyết hoặc tăng huyết áp từ trước. Nên dùng celecoxib thận trọng cho các bệnh nhân đã bị tổn thương chức năng tim, phù hoặc các tình trạng có khả năng trở nên trầm trọng hơn do dị dích và phù bao gồm những người dùng thuốc lợi tiểu, hoặc có nguy cơ giảm thể tích máu.

- Cũng như tất cả các NSAID, celecoxib có thể làm khởi phát cơn tăng huyết áp hoặc làm tình trạng tăng huyết áp vốn có nặng thêm, cả hai yếu tố này đều có thể làm tăng biến cố tim mạch. Nên 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.

- Suy giảm chức năng gan hoặc thận và đặc biệt là rối loạn chức năng tim dễ xảy ra hơn ở người cao tuổi, do đó cần duy trì giám sát y tế thích hợp.

- Các NSAID bao gồm celecoxib có thể gây độc cho thận. Các thử nghiệm lâm sàng với celecoxib đã chỉ ra các tác động tương tự như với các NSAID khác được so sánh. Bệnh nhân có nguy cơ nhiễm độc thận cao nhất là người suy chức năng thận, suy tim, suy chức năng gan, đang dùng thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và người cao tuổi. Cần theo dõi cẩn thận những bệnh nhân này khi điều trị bằng celecoxib.

- Cần thận trọng khi bắt đầu điều trị cho bệnh nhân bị mất nước. Trước tiên nên bù nước cho bệnh nhân rồi mới bắt đầu điều trị bằng celecoxib.

- Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng hiếm gặp trên gan, bao gồm viêm gan kịch phát (một số trường hợp gây tử vong), hoại tử gan và suy gan (một số trường hợp gây tử vong hoặc cần phải ghép gan) đã được báo cáo với celecoxib. Trong số các trường hợp được báo cáo về thời gian khởi phát, hầu hết các tác dụng phụ nghiêm trọng về gan phát triển trong vòng một tháng sau khi bắt đầu điều trị với celecoxib.

- Bệnh nhân có các triệu chứng về gan 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 phát triển phản ứng trên gan trầm trọng hơn trong quá trình điều trị với celecoxib.

- Celecoxib cho thấy có khả năng ức chế CYP2D6 ở mức trung bình. Đối với những thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6, có thể cần phải giảm liều trong thời gian bắt đầu điều trị bằng celecoxib hoặc tăng liều khi ngưng điều trị bằng celecoxib.

- Các phản ứng nghiêm trọng trên da, một số dẫn đến tử vong, bao gồm viêm da toxic vảy, hội chứng Steven-Johnson, và hoại tử biểu bì nhiễm độc, đã được báo cáo nhưng rất hiếm gặp trong sử dụng celecoxib. Bệnh nhân thường có nguy cơ cao với các biến cố này trong giai đoạn sớm của quá trình điều trị, các trường hợp này xảy ra chủ yếu trong tháng đầu tiên dùng thuốc. Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (gồm phản vệ, phù mạch và phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân đã được báo cáo với celecoxib. Bệnh nhân có tiền sử dị ứng sulfonamid hoặc bất kỳ dị ứng thuốc nào có thể có nguy cơ phản ứng nghiêm trọng trên da hoặc phản ứng quá mẫn. Cần ngưng dùng celecoxib ngay khi xuất hiện mẫn đồ đa, tổn thương niêm mạc, hoặc bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào.

- Celecoxib có thể che dấu sốt và các dấu hiệu viêm khớp.

- Việc sử dụng đồng thời các NSAID với thuốc chống đông máu đường uống làm tăng nguy cơ xuất huyết và cần được sử dụng thận trọng. Các thuốc chống đông máu đường uống bao gồm các thuốc dạng warfarin/coumarin và các thuốc chống đông máu đường uống thế hệ mới (ví dụ: apixaban, dabigatran và rivaroxaban). Đã có báo cáo về tương hợp chảy máu nghiêm trọng trên các bệnh nhân đang dùng đồng thời với 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), tác dụng chống đông/INR cần được theo dõi ở những bệnh nhân dùng thuốc chống đông dạng warfarin/coumarin hoặc chỉnh liều sau khi bắt đầu điều trị bằng celecoxib.

**TRƯỜNG HỢP CỎ THAI VÀ CHO CON BÚ:**

**Phụ nữ có thai:**

Chưa 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, không nên dùng celecoxib vào 3 tháng cuối của thai kỳ. Chỉ nên dùng celecoxib khi mang thai nếu lợi ích có thể có 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 cho thấy nguy cơ sẩy thai tự phát tăng lên sau khi dùng các thuốc ức chế tổng hợp prostaglan-đin trong giai đoạn sớm của thai kỳ. Dùng các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin trên động vật cho thấy nguy cơ sẩy thai tăng lên ở giai đoạn trước và sau khi phối làm tổ.

**Phụ nữ cho con bú:**

Nghiên cứu trên chuột cho thấy celecoxib được bài tiết qua sữa với nồng độ tương đương với nồng độ trong huyết tương. Trên phụ nữ cho con bú dùng celecoxib, rất ít celecoxib xuất hiện trong sữa. Vì có thể có tác dụng không mong muốn của celecoxib trên trẻ đang bú mẹ, tùy theo lợi ích của thuốc với người mẹ, nên cần nhắc ngừng thuốc hạ ngừng cho con bú.

**ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:**

Thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc vì celecoxib có thể gây ra chóng mặt, choáng hoặc buồn ngủ.

**TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:**

**Tương tác được lực học:**

-*Warfarin hoặc các thuốc tương tự:* Theo dõi tác dụng chống đông máu trong vài ngày khi bắt đầu điều trị hoặc tăng liều celecoxib ở bệnh nhân đang dùng warfarin hoặc các thuốc chống đông máu khác do nguy cơ tăng biến chứng chảy máu ở những bệnh nhân này. Theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin INR ở những bệnh nhân này. Các biến cố chảy máu liên quan đến tăng thời gian prothrombin đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng celecoxib đồng thời với warfarin, một số trường hợp tử vong, chủ yếu ở người cao tuổi.

-*Thuốc lợi tiểu và thuốc hạ huyết áp:* NSAID có thể làm giảm tác dụng của thuốc lợi tiểu và thuốc hạ huyết áp. Nguy cơ suy thận cấp, thường có thể hồi phục, có thể tăng lên ở một số bệnh nhân có tổn thương chức năng thận (như bệnh nhân bị mất nước, bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu hoặc bệnh nhân cao tuổi) khi kết hợp thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II với NSAID, bao gồm celecoxib. Thận trọng khi dùng phối hợp, đặc biệt ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần được cung cấp đủ nước và theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời và định kỳ sau đó.

-*Kết quả từ nghiên cứu lisinopril:* Trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 28 ngày ở bệnh nhân tăng huyết áp giai đoạn I và II đối chứng bằng lisinopril, kết quả của việc sử dụng celecoxib 200 mg hai lần mỗi ngày cho thấy huyết áp tâm thu hoặc tâm trương trung bình hằng ngày, được xác định bằng phương pháp theo dõi huyết áp lưu động 24 giờ, không tăng có ý nghĩa về mặt lâm sàng khi so sánh với điều trị bằng thuốc được. Trong những bệnh nhân sử dụng đồng thời với celecoxib 200 mg hai lần mỗi ngày, 48% được xem là không đáp ứng với lisinopril vào lần thăm khám cuối cùng (nghĩa là huyết áp tâm trương >90mmHg hoặc huyết áp tâm trương tăng >10% so với mức cơ sở), so với 27% ở bệnh nhân sử dụng đồng thời với giả được; sự khác biệt này có ý nghĩa về mặt thống kê.

-*Cyclosporin hoặc tacrolimus:* Do có tác dụng trên prostaglandin thận, các NSAID có thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc thận của cyclosporin và tacrolimus.

-*Aspirin:* Celecoxib không ảnh hưởng đến tác động kháng tiểu cầu của aspirin hoặc tính thấp. Vì không có tác động trên tiểu cầu, celecoxib không phải là chất thay thế cho aspirin trong điều trị dự phòng bệnh tim mạch.

**Tương tác được động học:**

*Ảnh hưởng của celecoxib lên các loại thuốc khác:*

- Celecoxib là chất ức chế CYP2D6. Trong khi điều trị celecoxib, nồng độ cơ chất CYP2D6 dextromethorphan trong huyết tương tăng lên 136%. Nồng độ trong huyết tương của các thuốc là cơ chất của enzym này có thể tăng lên khi dùng đồng thời với celecoxib. Việc tăng lên này là do sự ức chế của celecoxib lên sự chuyển hóa cơ chất của CYP2D6 qua CYP2D6. Vì vậy, có thể cần giảm liều lượng của các thuốc là cơ chất của CYP2D6 khi bắt đầu điều trị bằng celecoxib hoặc tăng liều khi ngưng điều trị bằng celecoxib.

- Nghiên cứu in vitro cho thấy celecoxib có nguy cơ ức chế chuyển hóa sự trao đổi chất do CYP2C19 làm chất xúc tác. Ý nghĩa lâm sàng của sự ức chế này vẫn chưa được rõ. Các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C19 là diazepam, citalopram và imipramin.

- Celecoxib không có tác dụng trên làm sáng với thuốc tránh thai đường uống (1 mg norethisteron/35 microg ethynylestradiol).

- Celecoxib không ảnh hưởng đến được động học của tolbutamid (chất nền CYP2C9), hoặc glibenclamid ở một mức độ phù hợp về mặt lâm sàng.

- Trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, celecoxib không có ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến được động học

(độ thanh thải trong huyết tương hoặc thận) của methotrexat (ở liều dùng cho bệnh thấp khớp). Tuy nhiên, cần theo dõi độc tính của methotrexat khi dùng phối hợp hai thuốc này.

- Trên những người khỏe mạnh, dùng đồng thời celecoxib 200 mg x 2 lần mỗi ngày với lithi liều 450 mg x 2 lần mỗi ngày làm tăng Cmax trung bình và AUC của lithi lần lượt là 16% và 18%. Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân đang điều trị bằng lithium khi dùng celecoxib hoặc ngừng dùng celecoxib.

*Ảnh hưởng của các loại thuốc khác lên celecoxib:*

- Tầng phối nhiễm celecoxib toàn thân khi dùng thuốc cho bệnh nhân kém chuyển hóa CYP2C9 hoặc dùng đồng thời với thuốc ức chế CYP2C9. Tránh phối hợp celecoxib với thuốc ức chế CYP2C9 trên bệnh nhân kém chuyển hóa CYP2C9.

- Celecoxib được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9. Nên dùng celecoxib với liều bằng một nửa liều khuyến cáo trên những bệnh nhân đang điều trị với fluconazol, một chất ức chế CYP2C9. Dùng đồng thời 200 mg celecoxib đơn liều với 200 mg fluconazol x 1 lần/ngày làm tăng Cmax trung bình và AUC của celecoxib lên lần lượt 60% và 130%. Dùng đồng thời các chất cảm ứng CYP2C9 như rafampicin, carbamazepin và barbiturat có thể làm giảm nồng độ celecoxib trong huyết tương.

- Ketoconazol hoặc các thuốc kháng acid không ảnh hưởng đến được động học của celecoxib.

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:**

Các tác dụng không mong muốn (ADR) trong bảng sau được báo cáo với tỉ lệ lớn hơn 0,01% ở nhóm dùng celecoxib và cao hơn so với báo cáo ở nhóm dùng giả được, trong 12 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả được và/hoặc với hoạt chất khác, kéo dài tới 12 tuần, dùng liều hàng ngày từ 100mg đến 800 mg ở người lớn. Tần suất ADR được định nghĩa như sau: rất thường gặp (≥ 10%), thường gặp (≥ 1% và < 10%), ít gặp (≥ 0,1% và < 1%), hiếm gặp (≥ 0,01% và < 0,1%), rất hiếm gặp (< 0,01%). Các ADR trong bảng 1 được liệt kê theo hệ cơ quan và xếp thứ tự theo tần suất giảm dần.

	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Chưa rõ tần suất
Nhiễm trùng.		Viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, nhiễm khuẩn đường niệu.			
Rối loạn máu và bạch huyết.			Thiếu máu.	Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.	Giảm toàn thể huyết cầu.
Rối loạn hệ miễn dịch.		Dị ứng nặng.			Phản ứng dị ứng nặng, sốc phản vệ, phản vệ.
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng.			Tăng kali máu.		
Rối loạn tâm thần.		Mất ngủ.	Lo lắng, trầm cảm, mệt mỏi.	Lú lẫn.	Ảo giác.
Rối loạn hệ thần kinh.		Chóng mặt, tăng trương lực.	Mê mết, buồn ngủ, nhồi máu não.	Mất điều hòa, thay đổi vị giác.	Nhức đầu, động kinh nặng hơn, viêm màng não vô khuẩn, lão hóa, thiếu máu, xuất huyết nội sọ gây tử vong.
Rối loạn mắt.			Nhìn mờ.		Viêm kết mạc, xuất huyết mắt, tắc động mạch hoặc tĩnh mạch võng mạc.
Rối loạn tai và mê đạo.			Ù tai, giảm âm lượng.		
Rối loạn tim.		Nhồi máu cơ tim.	Suy tim, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh.		Rối loạn nhịp tim.
Rối loạn mạch.	Tăng huyết áp.		Tăng huyết áp nặng hơn.		Đỏ bừng, viêm mạch, tắc mạch phổi.
Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất.		Viêm họng, viêm mũi, ho, khó thở.			Cổ thắt phế quản.
Rối loạn hệ tiêu hóa.		Đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, đầy hơi, nôn mửa, khó nuốt	Táo bón, chướng bụng, viêm dạ dày, viêm miệng, làm nặng hơn tình trạng viêm đường tiêu hóa.	Viêm tá tràng, dạ dày, thực quản, ruột và kết tràng, thủng ruột, viêm thực quản, phân đen, viêm tụy.	Buồn nôn, xuất huyết tiêu hóa, viêm đại tràng/viêm đại tràng nặng hơn.
Rối loạn gan mật.			Bất thường chức năng gan, tăng SGOT và SGPT.	Tăng men gan.	Suy gan (đôi khi gây tử vong hoặc cần phải ghép gan), viêm gan tối cấp (một số trường hợp tử vong), xơ gan, viêm gan vàng da.
Rối loạn da và mô liên kết.		Phát ban, ngứa.	Mày dầy.	Rụng tóc, nhạy cảm với ánh sáng.	Vết bầm máu, bóng nước, viêm da toxic vảy, hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, nhiễm độc thượng bì gây hoại tử, hội chứng DRESS hoặc hội chứng quá mẫn, phù mạch,thoái hóa toàn thân cấp tính.
Rối loạn cơ xương và mô liên kết.			Chột rụt.		Đau khớp, viêm cơ.
Rối loạn thận và tiết niệu.			Tăng creatinin, tăng BUN.		Suy thận cấp, viêm thận kẽ, hạ natri máu.
Rối loạn sinh sản và tuyến vú.					Rối loạn kinh nguyệt, NOS.
Rối loạn chung và tại chỗ dùng thuốc.			Các triệu chứng giống cúm, phù/giữ nước ngoại biên.		Đau ngực.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR:**

Nếu có biểu hiện độc hại thận trọng khi điều trị celecoxib, cần phải ngừng thuốc, thường chức năng thận sẽ trở về mức trước điều trị sau khi ngưng điều trị thuốc.

Test gan có thể tăng (gặp 3 lần mức bình thường ở giới hạn cao). Sự tăng này có thể tiến triển, hoặc không thay đổi hoặc chỉ tạm thời trong một thời gian khi tiếp tục điều trị. Nhưng nếu có biểu hiện nặng của viêm gan (vàng da, biểu hiện suy gan...) phải ngừng ngay thuốc.

Nói chung, khi dùng với liều thông thường và ngăn ngừa, celecoxib dung nạp tốt.

**THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC ĐƯỢC SĨ NHỮNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI GẶP KHI SỬ DỤNG THUỐC.**

**QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:**

Dữ liệu lâm sàng về tình trạng quá liều còn hạn chế. Dùng liều đơn 1200mg hoặc đa liều với tổng liều là 1200mg/ngày trên người khỏe mạnh không cho thấy tác dụng không mong muốn nào có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Trong trường hợp nghi ngờ quá liều, nên có các biện pháp hỗ trợ về y tế thích hợp. Thăm phân máu không phải là biện pháp hiệu quả để loại bỏ thuốc vì thuốc liên kết mạnh với protein.

**ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC:**

Nhóm dược lý: Thuốc chống viêm không steroid ức chế chọn lọc COX-2.

Mã ATC: M01AH01

Cơ chế tác dụng của celecoxib là ức chế tổng hợp prostaglandin chủ yếu bằng cách ức chế 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 tác dụng như một chất kháng viêm, giảm đau, và hạ nhiệt trên các mô hình động vật do ngăn cản quá trình sản xuất các prostanoid gây viêm thông qua ức chế COX-2. Trong các mô hình vệt kết ở động vật, celecoxib giảm tỷ lệ 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 do kích hoạt COX-1, do đó, không ảnh hưởng tới các quá trình sinh lý bình thường liên quan đến COX-1 ở mô, đặc biệt với dạ dày, ruột và tiểu cầu.

**ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỘNG HỌC:**

*Hấp thu:* Được động học của celecoxib đã được đánh giá trên khoảng 1500 người. Khi dùng lúc đói celecoxib uống dạng hấp thu và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khoảng 2 - 3 giờ. Sinh khả dụng tương ứng dạng viên nang là 99% so với dạng hỗn dịch (dạng uống tức ưu hiện có). Khi được dùng lúc đói, cả nồng độ đỉnh trong huyết tương (Cmax) và diện tích dưới đường cong (AUC) đều tỷ lệ với liều cho đến 200mg, 2 lần/ngày; ở liều cao hơn, tỷ lệ tăng tương ứng của Cmax 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 cytocrom P450 2C9. Ba sản phẩm chuyển hóa không có tác dụng ức chế COX-1 hoặc COX-2 được nhân điện trong huyết thanh người là alcol bậc nhất, acid carboxylic tương ứng và liên hợp glucuronid của nó.

Hoạt tính của cytocrom P450 2C9 giảm ở người có đa hình di truyền và điều này dẫn đến giảm hoạt tính enzym, ví dụ người đồng hợp tử với đa hình CYP2C9\*3.

Trong nghiên cứu được động học với celecoxib 200 mg dùng 1 lần/ngày ở người tình nguyện khỏe mạnh, kiểu gen là CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3, hoặc CYP2C9\*3/\*3, giá trị trung bình Cmax và AUC0-24 của celecoxib vào ngày 7 lần lượt là xấp xỉ gấp 4 lần và 7 lần, ở những người có kiểu gen CYP2C9\*3/\*3 so với các kiểu gen khác. Trong 3 nghiên cứu đơn liều riêng lẻ, có tổng cộng 5 đối tượng có kiểu gen CYP2C9\*3/\*3, giá trị AUC0-24 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 là 0,3% đến 1,0% ở các nhóm dân tộc khác nhau.

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 thận trọng khi dùng celecoxib. Nên xem xét việc bắt đầu điều trị với liều bằng một nửa liều khuyến nghị thấp nhất (Xem phần liều dùng và cách dùng và tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

*Thải trừ:* Celecoxib thải trừ 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 500ml/phút. Với đa liều, nồng độ thuốc trong huyết tương đạt mức ổn định thường ngày thứ 5. Biến thiên giữa các đối tượng ở các thông số được động học (AUC, Cmax, thời gian bán thải) là khoảng 30%. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định trung bình khoảng 500L/70kg ở người trưởng thành khỏe mạnh cho thấy sự phân bố rộng khắp của celecoxib vào các mô. Các nghiên cứu tiến lâm sàng đã xác định thuốc qua được hàng rào máu não.

**Ảnh hưởng của thức ăn:**

Dùng thuốc cùng thức ăn (giàu chất béo) làm chậm sự hấp thu của celecoxib thể hiện qua Tmax đạt được sau khoảng 4 giờ và làm sinh khả dụng tăng khoảng 20% (xem phần liều dùng và 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 sốt táo. Không có sự thay đổi có ý nghĩa về Cmax, Tmax hoặc T1/2 sau khi uống thuốc nguyên viên hoặc hòa tan vào nước sốt táo.

**Các nhóm bệnh nhân đặc biệt:**

*Người cao tuổi:* Ở người trên 65 tuổi, giá trị trung bình Cmax 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, celecoxib có nồng độ cao hơn trên những bệnh nhân có cân nặng ít hơn và do đó cao hơn ở những người lớn tuổi có cân nặng trung bình thấp hơn những người trẻ. Do vậy, phụ nữ lớn tuổi có xu hướng có nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn đàn ông lớn tuổi. Nói chung không cần điều chỉnh liều. Tuy nhiên, với các bệnh nhân lớn tuổi có cân nặng dưới trung bình (< 50kg), nên bắt đầu điều trị bằng liều khuyến nghị thấp nhất.

*Chung tế:* Một phân tích tổng hợp các nghiên cứu được động học đã dự đoán AUC của celecoxib ở 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 trong huyết tương của celecoxib ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh Loại A) không có khác biệt đáng kể so với nồng độ ở nhóm đối chứng có tuổi và giới tính tương ứng. Trên các bệnh nhân suy gan vừa (Child-Pugh Loại B) nồng độ celecoxib trong huyết tương cao hơn khoảng 2 lần so với nhóm đối chứng tương ứng (xem phần liều dùng và cách dùng).

*Suy thận:* Trên các bệnh nhân tình nguyện cao tuổi bị giảm tốc độ lọc cầu thận (GFR) do tuổi (GFR trung bình > 65ml/phút/1,73m²) và các bệnh nhân bị suy thận mạn ổn định (GFR 35 - 60ml/phút/1,73m²), được động học của celecoxib tương tự với các bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Không có mối 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 làm 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:* Các vai trò liên quan của COX-1 và COX-2 trong sinh lý thận chưa được biết đầy đủ. Celecoxib làm giảm sự thải trừ qua thận của PGE₂ và 6-ke-to PGE₁ α (một chất chuyển hóa của prostacyclin) nhưng không ảnh hưởng đến thải trừ thromboxan B² huyết thanh và 11-dehydro-TXB₂, một chất chuyển hóa của thromboxan (cả hai đều là sản phẩm của COX-1) Các nghiên cứu đặc thù 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 bài tiết natri tạm thời. Trong các nghiên cứu trên các bệnh nhân viêm khớp, đã quan sát thấy tỷ lệ phù mạch ngoại vi tương đương so với bệnh nhân dùng các thuốc ức chế COX không đồng hiệu (cũng có tác động ức chế COX-2). Điều này thấy rõ nhất trên các bệnh nhân đang điều trị kết hợp với thuốc lợi tiểu. Tuy nhiên không ghi nhận tăng tỷ lệ của tăng huyết áp và suy tim; phù mạch ngoại vi thường nhẹ và tự hết.

**QUI CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 3 vi hoặc 10 vi x 10 viên hoặc chai nhựa 100 viên.

**BẢO QUẢN:** Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C.