

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Algoxib 200 mg capsules, hard
Алгоксиб 200 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 200 mg целекоксиб (*celecoxib*).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка капсула от 200 mg съдържа 49,75 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Непрозрачна, твърда, желатинова капсула, размер 1, с бяло тяло и жълто капаче, върху тялото е обозначено 200 в черен цвят, пълна с бял до почти бял гранулиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Алгоксиб 200 mg е показан при възрастни за симптоматично лечение на остеоартрит, ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит.
- Решението за предписване на селективен циклооксигеназа-2 COX-2 инхибитор трябва да се основава на оценка на цялостния риск при отделния пациент (вж. точки 4.3 и 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка:

Тъй като сърдечно-съдовите (СС) рискове на целекоксиб могат да нарастват с дозата и продължителността на експозиция, трябва да се използват възможно най-кратката продължителност на лечение и най-ниската ефективна дневна доза. Нуждите на пациента от симптоматично облекчение и отговорът към лечението трябва да бъдат преоценявани периодично, особено при пациенти с остеоартрит (вж. точки 4.3, 4.4, 4.8 и 5.1).

Остеоартрит

Обичайната препоръчителна дневна доза е 200 mg, веднъж дневно или разделена на два приема. При някои пациенти с недостатъчно облекчаване на симптомите, увеличената доза от 200 mg два пъти дневно може да увеличи ефикасността. Трябва да бъдат обсъдени други терапевтични възможности при отсъствие на терапевтичен ефект след две седмици.

Ревматоиден артрит

Началната препоръчителна дневна доза е 200 mg, разделена на два приема. При някои пациенти с недостатъчно облекчаване на симптомите, увеличената доза от 200 mg два пъти дневно може да увеличи ефикасността. Трябва да бъдат обсъдени други терапевтични възможности при отсъствие на терапевтичен ефект след две седмици.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20130403
Разрешение №	ВГ/ММ/МР-57447
Одобрение №	18.01.2022
ВГ/ММ/МР-57551/25.01.2022	



Анкилозиращ спондилит

Препоръчителната дневна доза е 200 mg веднъж дневно или разделени на два приема. При малък брой пациенти с недостатъчно облекчаване на симптомите, увеличената доза от 400 mg веднъж дневно или разделена на два приема, може да увеличи ефикасността. Трябва да бъдат обсъдени други терапевтични възможности при отсъствие на терапевтичен ефект след две седмици.

Максималната препоръчителна дневна доза е 400 mg при всички показания.

Специални популации

Старческа възраст

Както и при по-млади пациенти първоначално трябва да се прилагат 200 mg на ден. При нужда дозата може по-късно да бъде увеличена до 200 mg два пъти дневно. Особено внимание е необходимо при пациенти в старческа възраст с телесно тегло под 50 kg (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Алгоксиб не е показан за употреба при деца.

Слаби CYP2C9 метаболизатори:

Пациенти, за които е известно или има съмнение че са слаби CYP2C9 метаболизатори въз основа на определяне на генотипа или анамнеза/предишен опит с други CYP2C9 субстрати, трябва да приемат целекоксиб с повишено внимание, тъй като рискът от дозозависими нежелани реакции се увеличава. Трябва да се обмисли намаляване на дозата до половината от най-ниската препоръчителна доза (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

При пациенти с установено умерено чернодробно увреждане със серумен албумин 25-35 g/l лечението трябва да бъде започнато с половината от препоръчителната доза. Опитът при пациенти с цироза е ограничен (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Опитът с целекоксиб при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане е ограничен, следователно, такива пациенти трябва да бъдат лекувани с повишено внимание (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

Перорално приложение

Алгоксиб капсули трябва да се поглъщат цели с глътка вода. Капсулите могат да се приемат със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Известна свръхчувствителност към сулфонамиди.
- Активна пептична язва или кървене от гастроинтестиналния тракт.
- Пациенти, боледували от астма, остър ринит, носни полипи, ангионевротичен едем, уртикария или други реакции от алергичен тип след прием на ацетилсалицилова киселина или други нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВ), включително COX-2 инхибитори.
- При бременност и жени в детородна възраст, освен ако не използват ефективен метод за контрацепция (вж. точка 4.6). Установено е, че целекоксиб предизвиква малформации



при двата експериментални животински вида (вж. точки 4.6 и 5.3). Потенциалният риск при хора по време на бременност не е известен, но не може да бъде изключен.

- Кърмене (вж. точки 4.6 и 5.3).
- Тежко нарушение на чернодробната функция (серумен албумин $< 25 \text{ g/l}$ или индекс на Child-Pugh ≥ 10).
- Пациенти с креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min.}$
- Възпалително чревно заболяване.
- Застойна сърдечна недостатъчност (NYHA II-IV).
- Установена исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест и/или мозъчно-съдова болест.

4.4 Специални предупреждения в предпазни мерки при употреба

Гастроинтестинални ефекти

При пациенти, лекувани с целекоксиб, са били наблюдавани усложнения на горния и долния гастроинтестинален тракт (перфорации, язви или кръвоизливи), някои от които с фатален изход. Препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с най-висок риск от развитие на гастроинтестинални усложнения от НСПВС; тези в старческа възраст, пациенти, употребяващи едновременно което и да е друго НСПВС или тромбоцитни антиагреганти (като ацетилсалицилова киселина) или глюкокортикостероиди едновременно, пациенти употребяващи алкохол или пациенти с анамнеза за гастроинтестинални заболявания като язва и кървене от СЧ тракт.

При едновременно лечение с ацетилсалицилова киселина (даже и в ниски дози) и целекоксиб съществува допълнително повишен риск от гастроинтестинални нежелани реакции за целекоксиб (гастроинтестинални улцерации или други гастроинтестинални усложнения). Значима разлика в гастроинтестиналната безопасност между селективни COX-2 инхибитори + ацетилсалицилова киселина спрямо НСПВС + ацетилсалицилова киселина не е доказана в дългосрочни клинични проучвания (вж. точка 5.1).

Едновременна употреба на НСПВС

Едновременната употреба на целекоксиб и не-ацетилсалицилови НСПВС трябва да се избягва.

Сърдечно-съдови ефекти

Увеличен брой сериозни СС събития, основно инфаркт на миокарда, са били наблюдавани в дългосрочно плацебо-контролирано проучване при индивиди със спорадични аденоматозни полипи, лекувани с целекоксиб в дози от 200 mg два пъти дневно и 400 mg два пъти дневно, спрямо плацебо (вж. точка 5.1).

Тъй като СС рискове от целекоксиб могат да нараснат с дозата и продължителността на експозиция, трябва да се използват възможно най-кратката продължителност на лечение и най-ниската ефективна дневна доза. НСПВС, включително COX-2 селективните инхибитори, се свързват с повишен риск от СС и тромботични нежелани събития, когато се приемат продължително време. Точната степен на този риск, свързан с приложението на единична доза, не е определена, нито е определена продължителността на лечение, свързана с повишен риск. Нуждите на пациента от симптоматично облекчение и отговорът към лечението трябва да бъдат оценявани периодично, особено при пациенти с остеоартрит (вж. точки 4.2, 4.3, 4.8 и 5.1).

Пациенти със значими рискови фактори за СС събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене) трябва да бъдат лекувани с целекоксиб само след внимателна преценка (вж. точка 5.1).



Селективните COX-2 инхибитори не са заместители на ацетилсалициловата киселина за профилактика на СС тромбоемболични заболявания поради липсата на антиагрегантни ефекти. Ето защо, антиагрегантното лечение не трябва да бъде прекратявано (вж. точка 5.1).

Задръжане на течности и отоци

Както и при други лекарствени продукти, инхибиращи простагландиновата синтеза, при пациенти, вземащи целекоксиб, е възможна задръжка на течности и поява на отоци. Следователно, целекоксиб трябва да бъде използван с повишено внимание при пациенти с анамнеза за сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция или хипертония и при пациенти с предшестващи отоци с различен произход, тъй като простагландиновата инхибиция може да доведе до влошаване на бъбречната функция и задръжка на течности. Повишено внимание е необходимо и при пациенти, провеждащи диуретично лечение или с повишен риск от хиповолемия по други причини.

Хипертония

Както всички НСПВС, целекоксиб може да доведе до възникването на новопоявила се хипертония или влошаване на вече съществуваща такава, всяка от които може да допринесе за увеличаване на броя на СС събития. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява стриктно при започване на терапията с целекоксиб и по време на целия курс на лечение.

Чернодробни и бъбречни ефекти

Компрометирана бъбречна или чернодробна функция и особено сърдечна дисфункция са по-вероятни при лица в напреднала възраст, поради което при тях трябва да се извършва подходящо медицинско наблюдение.

НСПВС, включително целекоксиб, могат да причинят бъбречна токсичност. Клиничните изпитвания с целекоксиб показват бъбречни ефекти, подобни на тези, наблюдавани при сравнителния продукт от групата на НСПВС. Пациенти, изложени на най-голям риск от бъбречна токсичност, са тези с нарушена бъбречна функция, сърдечна недостатъчност, чернодробна дисфункция, приемащи диуретици, АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.5). Такива пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечение с целекоксиб.

Няколко случая на тежки чернодробни реакции, включително фулминантен хепатит (някои с фатален изход), чернодробна некроза и чернодробна недостатъчност (някои с фатален изход или изискващи чернодробна трансплантация) са съобщени при лечение с целекоксиб. Сред случаите, в които е съобщено време на възникване, повечето тежки нежелани чернодробни реакции са настъпили в рамките на един месец след започване на лечение с целекоксиб (вж. точка 4.8).

Ако по време на лечение се влошат функциите на която и да е органна система, описани по-горе, трябва да бъдат предприети подходящи мерки и да се обмисли прекратяване на лечението с целекоксиб.

CYP2D6 инхибиция

Целекоксиб инхибира CYP2D6. Въпреки че той не е силен инхибитор на този ензим, може да е необходимо намаление на дозата на лекарствени продукти, изискващи индивидуално титриране на дозата поради това, че се метаболизират от CYP2D6 (вж. точка 4.5).

Бавни CYP2C9 метаболитатори

Пациенти, за които е известно, че са слаби CYP2C9 метаболитатори, трябва да бъдат лекувани с повишено внимание (вж. точка 5.2).

Кожни и системни реакции на свръхчувствителност



Много рядко са съобщавани сериозни кожни реакции, някои от които фатални, включително ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, във връзка с употребата на целекоксиб (вж. точка 4.8). Пациентите вероятно са с най-висок риск от такива реакции в началото на лечението; появата на реакцията в повечето случаи се наблюдава през първия месец от лечението. При пациенти, получаващи целекоксиб, има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия, ангиоедем и медикаментозен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS симптом или синдром на свръхчувствителност)) (вж. точка 4.8). При пациенти с анамнеза за алергия към сулфонамиди или алергия към всяко друго лекарство може да съществува по-висок риск от сериозни кожни реакции или реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.3). Целекоксиб трябва да се прекрати при първата поява на кожен обрив, лигавични лезии или всяка друга проява на свръхчувствителност.

Общи

Целекоксиб може да замаскира фебрилитет или други прояви на възпаление.

Употреба с перорални антикоагуланти

При пациенти на съпътстващо лечение с варфарин са наблюдавани сериозни кръвоизливи, някои от които фатални. При съпътстващо лечение е съобщено удължено протромбиново време (INR). Следователно това трябва да се следи внимателно при пациенти, приемащи варфарин/перорални антикоагуланти от кумаринов тип, особено когато е иницирано лечение с целекоксиб или дозата целекоксиб е променена (вж. точка 4.5). Едновременната употреба на антикоагулатин с НСПВС може да увеличи риска от кървене. Необходимо е повишено внимание при комбиниране на целекоксиб с варфарин или други перорални антикоагуланти, включително нови антикоагуланти (напр. апискабан, дабигатран и ривароксабан).

Помощни вещества

Алгоксиб 200 mg капсули съдържа лактоза монохидрат (49,75 mg).

Пациенти с редките наследствени проблеми като галактозна непоносимост, тотален лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да вземат това лекарство.

Алгоксиб 200 mg капсули съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

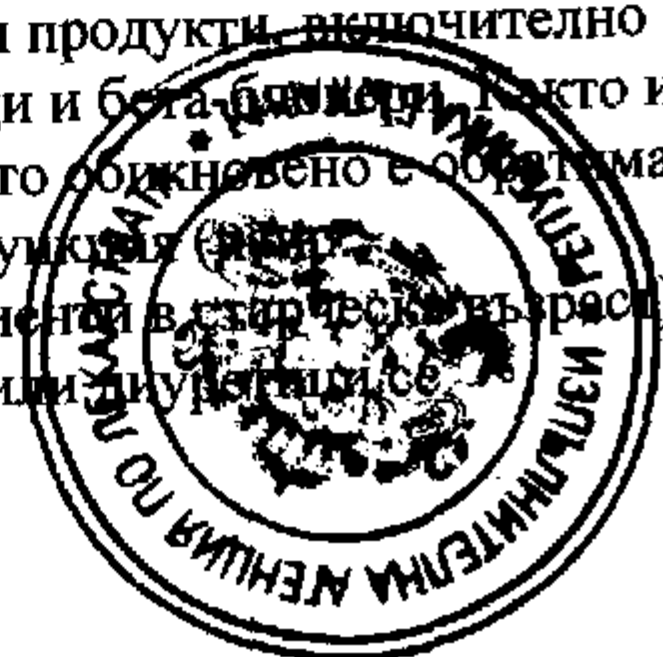
Фармакодинамични взаимодействия

Антикоагуланти

При пациенти, получаващи варфарин или други антикоагуланти, е необходимо проследяване на антикоагулантната активност, особено през първите няколко дни след започване или промяна на дозата на целекоксиб, тъй като при тези пациенти има повишен риск от хеморагични усложнения. Следователно, при пациенти, получаващи перорални антикоагуланти, необходимо често изследване на протромбиновото време/международно нормализирано съотношение (INR), особено през първите дни от започване на лечението с целекоксиб или промяна в дозата на целекоксиб (вж. точка 4.4). Съобщава се за хеморагични инциденти, свързани с удължаване на протромбиновото време, предимно при пациенти в напреднала възраст, получаващи целекоксиб едновременно с варфарин, някои от които фатални.

Антихипертензивни средства

НСПВС могат да намалят ефекта на антихипертензивни лекарствени продукти, включително ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, диуретици и бета-блокери. Тъй като при другите НСПВС, рискът от остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима, може да нарасне при някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти, пациенти на диуретично лечение или пациенти в старческа възраст), когато ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и/или диуретици се



комбинират с НСПВС, включително целекоксиб (вж. точка 4.4). Ето защо комбинацията трябва да се прилага с внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани и да се има предвид проследяване на бъбречната функция след започване на съпътстващата терапия и периодично след това.

В 28-дневно клинично проучване при пациенти с лизиноприл-контролирана хипертония I и II степен, лечението с целекоксиб 200 mg два пъти дневно спрямо плацебо, не води до клинично значимо увеличение на средното дневно систолично и диастолично кръвно налягане, определено чрез 24-часово амбулаторно измерване. От от пациентите, лекувани с целекоксиб 200 mg два пъти дневно, 48% се счита, че не са се повлияли от лечението с лизиноприл при последната клинична визита (определено като диастолично кръвно налягане > 90 mmHg или повишение на диастоличното кръвно налягане с $> 10\%$ спрямо изходните стойности), в сравнение с 27% от пациентите на плацебо; тази разлика е статистически значима.

Циклоспорин и такролимус

Едновременното приложение на НСПВС и циклоспорин или такролимус може да увеличи нефротоксичния ефект съответно на циклоспорин или такролимус. При комбиниране на целекоксиб и някое от тези лекарствени продукти бъбречната функция трябва да се проследява.

Ацетилсалицилова киселина

Целекоксиб може да се прилага с ниски дози ацетилсалицилова киселина, но не е заместител на ацетилсалициловата киселина за целите на СС профилактика. Както и при другите НСПВС, представените проучвания показват повишен риск от гастроинтестинални язви и други гастроинтестинални усложнения при едновременното приложение на целекоксиб и ацетилсалицилова киселина в ниски дози в сравнение със самостоятелното приложение на целекоксиб (вж. точка 5.1).

Фармакокинетични взаимодействия

Ефекти на целекоксиб върху други лекарствени продукти

Инхибиране на CYP2D6

Целекоксиб е инхибитор на CYP2D6. Плазмените концентрации на лекарствени продукти, които са субстрати на този ензим, могат да нараснат при едновременно приложение с целекоксиб. Примери на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2D6, са антидепресантите (трициклични и SSRI), невролептиците, антиаритмичните лекарствени продукти и т.н. При започване на лечение с целекоксиб е възможно да се наложи намаляване на дозата на CYP2D6 субстратите, при които е необходимо индивидуално титриране на дозата, а при спиране на лечението с целекоксиб - повишаване на тази доза.

Едновременното приложение на целекоксиб 200 mg два пъти дневно води до съответно 2,6 пъти и 1,5 пъти повишаване на плазмените концентрации на декстрометорфан и метопролол (CYP2D6 субстрати). Тези увеличения се дължат на инхибиране на целекоксиб на метаболизма на CYP2D6 субстрата.

Инхибиране на CYP2C19

Проучвания *in vitro* показват, че целекоксиб има известен потенциал за инхибиране на катализирания от CYP2C19 метаболизъм. Клиничното значение на тези *in vitro* данни не е известно. Примери за лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19, са диазепам, циталопрам и имипрамин.

Метотрексат

При пациенти с ревматоиден артрит целекоксиб не е показал статистически значим ефект върху фармакокинетиката (плазмен или бъбречен клирънс) на метотрексат (в ревматологични дози).



При комбиниране на тези две лекарствени продукти, обаче, трябва да се има предвид адекватно мониториране за свързана с метотрексат токсичност.

Литий

При здрави индивиди едновременното приложение на целекоксиб 200 mg два пъти дневно и литий 450 mg два пъти дневно води до средно нарастване на C_{max} с 16%, а на AUC с 18% за лития. Следователно, пациенти, провеждащи лечение с литий, трябва да бъдат внимателно мониторираны при включване или изключване на целекоксиб.

Перорални контрацептиви

В проучване за лекарствени взаимодействия целекоксиб не е показал клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на перорални контрацептиви (1 mg норетистерон/ 35 микрограма етинилестрадиол).

Глибенкламид/толбутамид

Целекоксиб не повлиява фармакокинетиката на толбутамид (субстрат на CYP2C9) или глибенкламид в клинично значима степен.

Ефекти на други лекарствени продукти върху целекоксиб

Бавни CYP2C9 метаболизатори

При лица, които са бавни CYP2C9 метаболизатори и демонстрират увеличена системна експозиция на целекоксиб, едновременното лечение с CYP2C9 инхибитори, като флуконазол може да доведе до последващо увеличение на експозицията на целекоксиб. Такива комбинации трябва да се избягват при пациенти, за които се знае, че са слаби CYP2C9 метаболизатори (вж. точки 4.2 и 5.2).

CYP2C9 инхибитори и индуктори

Тъй като целекоксиб се метаболизира предимно от CYP2C9, той трябва да се използва в доза, равна на половината от препоръчителната доза, при пациенти, получаващи флуконазол. Едновременното приложение на 200 mg еднократна доза целекоксиб и 200 mg веднъж дневно флуконазол, мощен CYP2C9 инхибитор, води до средно нарастване на C_{max} на целекоксиб с 60%, а на AUC със 130%. Едновременната употреба на индуктори на CYP2C9 като рифампицин, карбамазепин и барбитурати може да доведе до понижение на плазмените концентрации на целекоксиб.

Кетоназол и антиациди

Не е наблюдавано повлияване на фармакокинетиката на целекоксиб от кетоназол или антиациди.

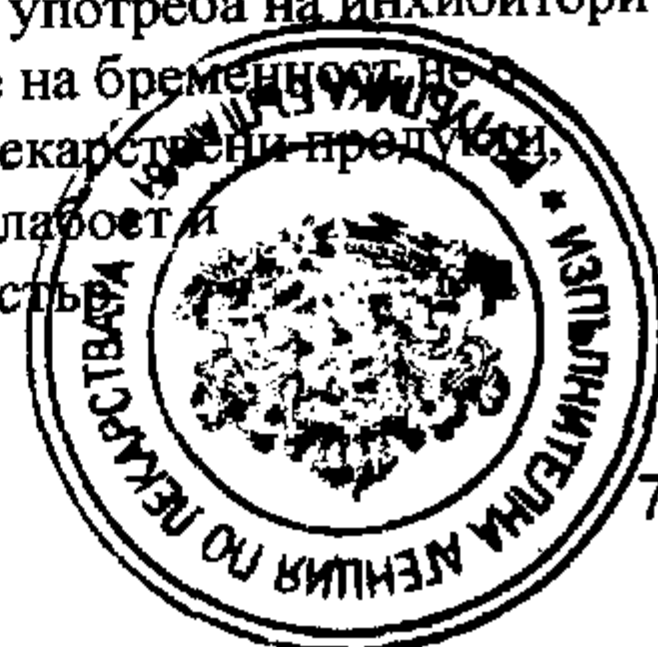
Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучванията при животни (плъхове и зайци) показват репродуктивна токсичност, включително малформации (вж. точки 4.3 и 5.3). Инхибирането на простагландиновата синтеза може да повлияе неблагоприятно бременността. Данни от епидемиологични проучвания показват повишен риск от спонтанен аборт при ранна бременност след употреба на инхибитори на простагландиновата синтеза. Потенциалният риск при хора по време на бременност не е известен, но не може да бъде изключен. Целекоксиб, както и другите лекарствени продукти, потискащи синтеза на простагландини, може да предизвика родова слабост и преждевременно затваряне на дуктус артериозус през последния триместър.



Ако се използват по време на втория или третия триместър от бременността, НСПВС, включително целекоксиб, могат да предизвикат бъбречна дисфункция на плода, което да доведе до намаляване на обема на амниотичната течност или олигохидрамнион, в тежките случаи. Такива ефекти могат да се появят скоро след започване на лечението и обикновено са обратими.

Целекоксиб е противопоказан по време на бременност и при жени, които могат да забременеят (вж. точки 4.3 и 4.4). Ако жената забременее по време на лечението, приемът на целекоксиб трябва да се преустанови.

Кърмене

Целекоксиб се екскретира в млякото на плъхове, които кърмят, в концентрации, подобни на тези в плазмата. Приемът на целекоксиб при малък брой кърмещи жени показва екскреция на целекоксиб в много ниски концентрации в кърмата. Жени, приемащи Алгоксиб 200 mg капсули, не трябва да кърмят.

Фертилитет

Въз основа на механизма на действие, употребата на НСПВС, включително целекоксиб, може да забави или предотврати разкъсване на яйчниковите фоликули, което е свързано с обратимо безплодие при някои жени.

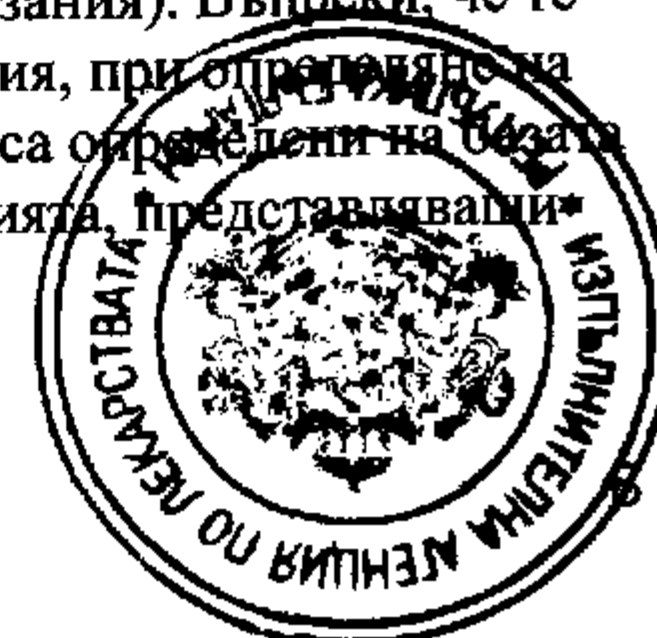
4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациенти, които усещат замаяност, световъртеж или сънливост, докато приемат Алгоксиб 200 mg капсули трябва да избягват да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по системо-органи класове и подредени по честота в Таблица 1, отразяваща данни от следните източници:

- Нежелани реакции, докладвани при пациенти с остеоартрит и пациенти с ревматоиден артрит, с честота по-висока от 0,01% и по-висока от честотата, съобщавана при плацебо по време на 12 плацебо и/или активно-контролирани клинични изпитвания с продължителност до 12 седмици, при дневни дози целекоксиб от 100 mg до 800 mg. В допълнителни проучвания с неселективни НСПВС като сравнително лекарство, приблизително 7 400 пациенти с артрит са лекувани с целекоксиб в дневни дози до 800 mg, включително приблизително 2 300 пациенти, лекувани за период от 1 година или повече. Нежеланите реакции, наблюдавани при лечение с целекоксиб в тези допълнителни проучвания, отговарят на тези, при пациенти с остеоартрит и ревматоиден артрит, изброени в Таблица 1.
- Нежелани реакции, съобщени с честота по-голяма отколкото при плацебо за пациенти, лекувани с целекоксиб 400 mg дневно в дългосрочни проучвания за превенция на полипи с продължителност до 3 години (превенция на аденоми с целекоксиб Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) и превенция на спорадични колоректални аденоматозни полипи Prevention of Colorectal Sporadic Adnomatous Polyps (PreSAP)) проучванията; вж. (точка 5.1: СС безопасност- дългосрочни проучвания при пациенти със спорадични аденоматозни полипи).
- Нежелани лекарствени реакции от постмаркетингово проследяване, докладвани като спонтанни съобщения за период, в който приблизително > 70 милиона пациенти са лекувани с целекоксиб (различни дози, продължителност и показания). Въпреки, че те са идентифицирани като реакции от постмаркетингови съобщения, при определяне на честотата са взети предвид данните от изпитванията. Честотите са определени на базата на кумулативен мета-анализ със събиране на данни от изпитванията, представляващи експозиция при 38 102 пациенти.



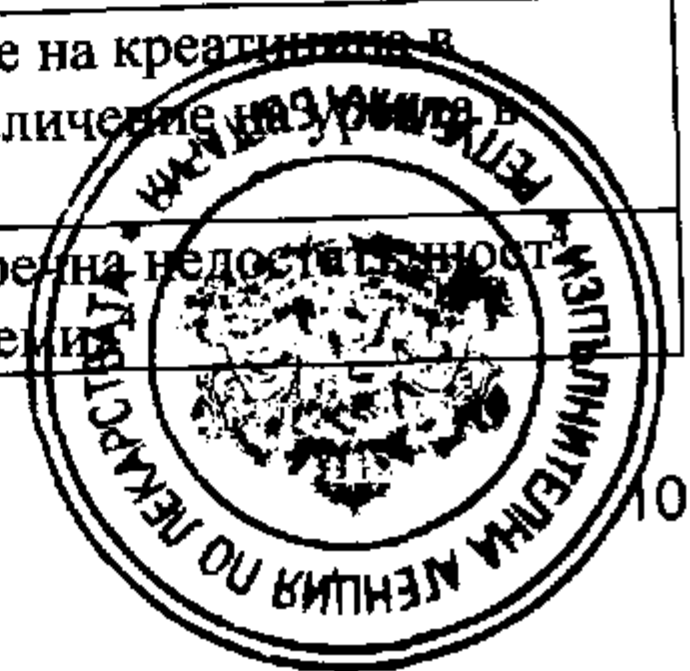
Следващата таблица обобщава нежеланите лекарствени реакции на целекоксиб, разделени по групи според терминологията на MedDRA, заедно с тяхната честота: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка – постмаркетингов опит):

Таблица 1. Нежелани лекарствени реакции в клинични изпитвания с целекоксиб и постмаркетингово наблюдение (предпочитани термини по MedDRA)^{1,2}

MedDRA системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	чести	Синузит, инфекция на горните дихателни пътища, фарингит инфекция на пикочните пътища
Нарушения на кръвта и лимфната система	нечести	Анемия
	редки	Левкопения, тромбоцитопения
	много редки	Панцитопения ⁴
Нарушения на имунната система	чести	Свръхчувствителност
	много редки	Анафилактичен шок ⁴ , анафилактична реакция ⁴
Нарушения на метаболизма и храненето	нечести	Хиперкалиемия
Психични нарушения	чести	Безсъние
	нечести	Тревожност, депресия, умора
	редки	Състояние на обърканост, халюцинации ⁴
Нарушения на нервната система	чести	Замайване, хипертония, главоболие ⁴
	нечести	Мозъчен инфаркт ¹ , парестезии, сънливост
	редки	Атаксия, дисгезия
	много редки	Вътречерепен кръвоизлив (включително фатален вътречерепен кръвоизлив) ⁴ , асептичен менингит ⁴ , епилепсия (включително влошаване на съществуваща епилепсия) ⁴ , агеузия ⁴ , аносмия ⁴
Нарушения на очите	нечести	Замъглено виждане, конюнктивит ⁴
	редки	Кръвоизлив в окото ⁴
	много редки	Ретинална артериална оклузия ⁴ , ретинална венозна оклузия ⁴
Нарушения на ухото и лабиринта	нечести	Шум в ушите, намален слух ¹
Сърдечни нарушения	чести	Миокарден инфаркт ¹
	нечести	Сърдечна недостатъчност, палпитации, тахикардия
	редки	Аритмия ⁴
Съдови нарушения	много чести	Хипертония ¹ (вкл. влошаване на съществуваща хипертония)
	редки	белодробен емболизъм, зачервяване на пръстите ⁴
	много редки	васкулит ⁴



Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	чести	Ринит, кашлица, диспнея ¹
	нечести	Бронхоспазм ⁴
	редки	Пневмонит ⁴
Стомашно-чревни нарушения	чести	Гадене ⁴ , коремна болка, диария, диспепсия, флатуленция, повръщане ¹ , дисфагия ¹
	нечести	Запек, гастрит, стоматит, стомашно-чревно възпаление (включително влошаване на съществуващо стомашно-чревно възпаление), оригване
	редки	Стомашно-чревен кръвоизлив ⁴ , дуоденална язва, стомашна язва, езофагеална язва, язва на червата, включително голяма язва на червата, чревна перфорация, езофагит, мелена, панкреатит, колит ⁴
Хепатобилиарни нарушения	нечести	Абнормна чернодробна функция, увеличение на чернодробните ензими (включително повишени стойности на SGOT и SGPT)
	редки	Хепатит ⁴
	много редки	Чернодробна недостатъчност ⁴ (понякога фатална или изискваща чернодробна трансплантация), фулминантен хепатит ⁴ (понякога с фатален изход), чернодробна некроза ⁴ , холестаза ⁴ , холестатичен хепатит ⁴ , жълтеница ⁴
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести	Обрив, сърбеж(включително генерализиран сърбеж)
	нечести	Уртикария, екхимози ⁴
	редки	Ангиедем ⁴ , алоpecia, фоточувствителност
	много редки	Ексфолиативен дерматит ⁴ , еритема мултиформе ⁴ , синдром на Stevens- Johnson ⁴ , токсична епидермална некролиза ⁴ , лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) ⁴ , булозен дерматит ⁴
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	чести	Артралгия ⁴
	нечести	Мускулни спазми (крампи на долните крайници)
	много редки	Миозит ⁴
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	нечести	Увеличение на креатинина в кръвта, увеличение на азотите в кръвта
	редки	Остра бъбречна недостатъчност, хипонатриемия



	много редки	Тубулоинтерстициален нефрит ⁴ , нефротичен синдром ⁴ , гломерулонефрит с минимални лезии ⁴
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	редки	Менструално нарушение ⁴
	с неизвестна честота (постмаркетингов опит)	Безплодие (намален фертилитет при жени) ³
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	чести	Грипоподобно заболяване, периферни отоци/ задържане на течности
	нечести	Оток на лицето, болка в гърдите ⁴
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	чести	Нараняване (случайно нараняване)

¹ Нежелани лекарствени реакции, настъпили в проучвания за превенция на полипи, които включват пациенти, лекувани с целекоксиб 400 mg дневно в две клинични изпитвания за период до 3 години (APC и PreSAP проучванията). Описаните по-горе нежелани лекарствени реакции от проучванията за превенция на полипите са само тези, които вече са познати от постмаркетинговия опит или са настъпили с по-голяма честота отколкото в проучвания при артрит.

² В допълнение, следните *неизвестни досега* нежелани реакции настъпили в проучвания за превенция на полипи, които включват пациенти, лекувани с целекоксиб 400 mg дневно в две клинични изпитвания за период до 3 години (APC и PreSAP проучванията): **Чести:** ангина пекторис, синдром на раздразненото черво, нефролитиаза, повишен креатинин в кръвта, доброкачествена хиперплазия на простатата, повишено телесно тегло. **Нечести:** инфекция с хеликобактер, херпес зостер, еризипел, бронхопневмония, лабиринтит, гингивит, липом, плаващи мътнини в стъкловидното тяло, конюнктивален кръвоизлив, дълбока венозна тромбоза, дисфония, хемороидален кръвоизлив, ускорена перисталтика, язви в устата, алергичен дерматит, ганглион, никтурия, вагинален кръвоизлив, чувствителност на гърдите, фрактура на долен крайник, повишен натрий в кръвта.

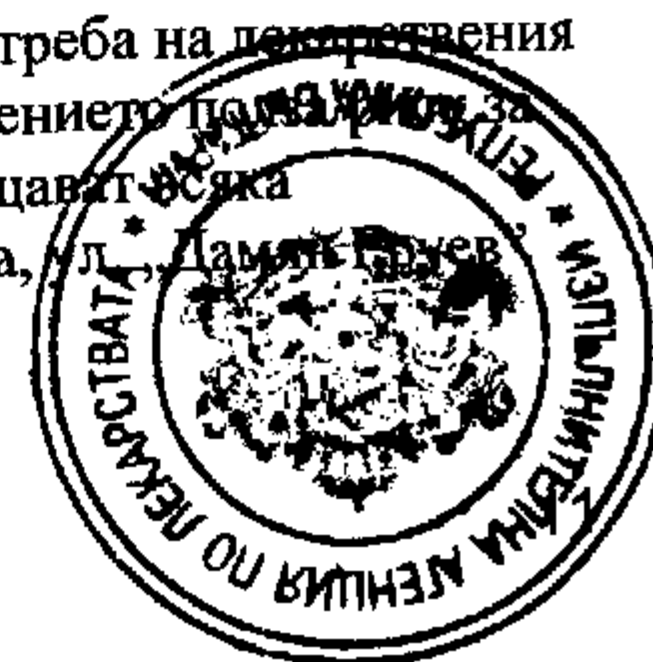
³ Жените, които имат намерение да забременеят, са изключени от всички изпитвания. Поради това, определянето на честотата на това събитие съгласно данните от изпитванията, не е основателно.

⁴ Честотите са определени въз основа на кумулативен мета-анализ със събиране на данни от изпитвания, представляващи експозиция при 38 102 пациенти.

В окончателните данни (оценени) от APC и PreSAP проучванията при пациенти, лекувани с целекоксиб 400 mg дневно за период до 3 години (сборни данни от двете проучвания; вж. точка 5.1 за резултатите от отделните проучвания), по-високата честота спрямо плацебо за инфаркт на миокарда е била 7,6 събития на 1000 пациенти (нечести) и няма по-висока стойност за инсулт (видовете не са определени) спрямо плацебо.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамаск Гръбев“ № 8 1303 София, тел.: + 359 2 890 34 17, уебсайт: www.bda.bg.



4.9 Предозиране

Няма клиничен опит с предозиране. Еднократни дози до 1 200 mg и многократни дози до 1 200 mg два пъти дневно са прилагани при здрави индивиди в продължение на девет дни без клинично значими нежелани реакции. В случай на подозирано предозиране трябва да бъдат осигурени съответни поддържащи мерки, напр. отстраняване на стомашното съдържимо, клинично наблюдение и, при необходимост, прилагане на симптоматично лечение. Малко вероятно е диализата да се окаже ефикасен метод за отстраняване на лекарствения продукт поради високата степен на свързване с протеините.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Нестероидни противовъзпалителни и антиревматични средства
НСПВС, Коксиби
АТС код: M01AH01

Механизъм на действие

Целекоксиб е перорален селективен инхибитор на циклооксигеназа-2 (COX-2) в рамките на клиничния дозов диапазон (200-400 mg дневно). В този дозов интервал при здрави доброволци не се наблюдава статистически значима инхибция на COX-1 (оценена като *ex vivo* инхибиране на образуването на тромбоксан B2 [TxV2]).

Фармакодинамични ефекти

Циклооксигеназата е отговорна за образуването на простагландини. Идентифицирани са две изоформи, COX-1 и COX-2. COX-2 е изоформата на ензима, за която е доказано, че се индуцира от провъзпалителни стимули и за която се предполага, че е основно отговорна за синтезата на простагландин медиатори на болката, възпалението и фебрилитета. COX-2 участва също и в овулацията, имплантацията и затварянето на дуктус артериозус, регулацията на бъбречната функция и функциите на централната нервна система (повишение на телесната температура, възприемчивост за болка и познавателна функция}. Възможно е да играе роля и при заздравяване на язви. COX-2 е идентифицирана в тъканта около стомашни язви при човек, но отношението ѝ към заздравяването на язви не е установено.

Разликата в антиагрегантната активност между някои COX-1 инхибиращи НСПВС и селективните COX-2 инхибитори може да е от клинично значение при пациенти с повишен риск от тромбоемболизъм. Селективните COX-2 инхибитори намаляват образуването на системен (и по тази причина, вероятно, ендотелен) простагландин, без да засягат тромбоцитния тромбоксан.

Целекоксиб представлява диарил-заместен пиразол, химически сходен с други неариламинови сулфонамиди (напр. тиазиди, фуросемид), но се различава от ариламиновите сулфонамиди (напр. сулфаметоксизол и други сулфонамидни антибиотици).

След прилагане на високи дози целекоксиб се наблюдава дозозависим ефект върху образуването на TxV₂. При здрави индивиди, обаче, в малки проучвания с многократен прием на 600 mg два пъти дневно (три пъти по-висока от най-високата препоръчителна доза) целекоксиб не е имал ефект върху тромбоцитната агрегация и времето на кървене в сравнение с плацебо.

Клинична ефикасност и безопасност

Проведени са няколко клинични проучвания, потвърждаващи ефикасността и безопасността при остеоартрит, ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит. В плацебо-контролирано

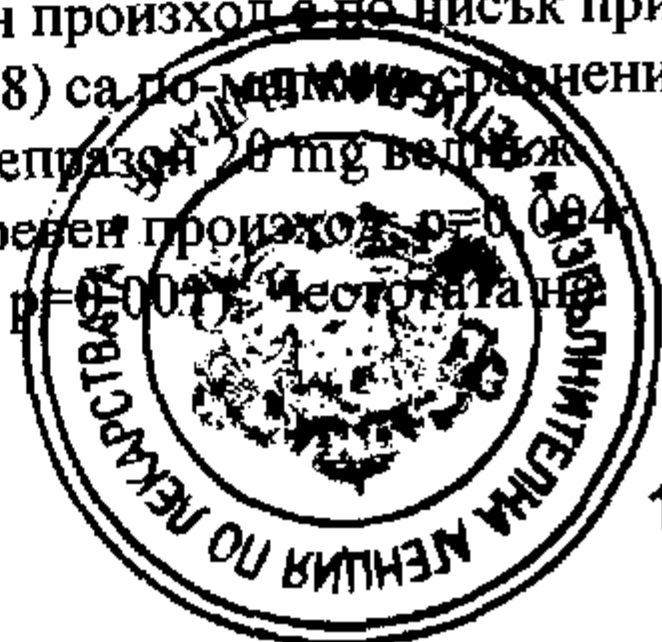


контролирани проучвания с продължителност до 12 седмици при приблизително 4 200 пациенти е била направена оценка на целекоксиб за лечение на възпалението и болката, дължащи се на остеоартрит на коляното и тазобедрената става. В плацебо- и активно контролирани проучвания с продължителност до 24 седмици при приблизително 2 100 пациенти целекоксиб е бил оценен и за лечение на възпалението и болката при ревматоиден артрит. Целекоксиб в дневна доза от 200 - 400 mg води до облекчаване на болката в рамките на 24 часа от приложението. Целекоксиб е оценен за симптоматично лечение на анкилозиращ спондилит при 896 пациенти в плацебо- и активно контролирани проучвания с продължителност до 12 седмици. В тези проучвания целекоксиб в дози от 100 mg два пъти дневно и 200 mg един път дневно, 200 mg два пъти дневно и 400 mg един път дневно, е показал значимо подобрене на болката, общата активност на заболяването и функцията при анкилозиращ спондилит.

Проведени са пет рандомизирани, двойно-слепи контролирани проучвания, включващи планова горна гастроинтестинална ендоскопия при приблизително 4 500 пациенти без начална улцерация (доза на целекоксиб от 50 mg до 400 mg два пъти дневно). В проучвания с ендоскопия с 12-седмична продължителност целекоксиб (100-800 mg дневно) е свързан със значимо по-нисък риск от гастродуоденални язви отколкото напроксен (1 000 mg дневно) и ибупрофен (2 400 mg дневно). Сравнителните проучвания спрямо диклофенак (150 mg дневно), са противоречиви. В две от 12-седмичните проучвания процентът пациенти с данни за гастродуоденална улцерация не показва статистически значима разлика между групите, лекувани с плацебо, и тези, лекувани с целекоксиб 200 mg два пъти дневно и 400 mg два пъти дневно.

В проспективно дългосрочно проучване за безопасност (проучване CLASS, продължителност от 6 до 15 месеца) 5 800 пациенти с остеоартрит и 2 200 пациенти с ревматоиден артрит са получавали целекоксиб 400 mg два пъти дневно (съответно 4 и 2 пъти по-голяма от препоръчителната при остеоартрит и ревматоиден артрит доза), ибупрофен 800 mg три пъти дневно или диклофенак 75 mg два пъти дневно (терапевтични дози за последните два продукта). Двадесет и два процента от включените пациенти са вземали едновременно ниска доза ацетилсалицилова киселина (≤ 325 mg/дневно), главно за СС профилактика. По отношение на първичната крайна точка усложнени язви (определени като гастроинтестинално кървене, перфорация или обструкция) целекоксиб не се различава значително от ибупрофен или диклофенак, взети поотделно. Също така за комбинираната група НСПВС не е имало статистически значима разлика за усложнените язви (относителен риск 0,77; 95% CI 0,41-1,46 на базата на целия период на проучването). По отношение на комбинираната крайна точка усложнени и симптоматични язви, честотата е била значително по-ниска в групата на целекоксиб, в сравнение с групата на НСПВС, относителен риск 0,66; 95% CI 0,45-0,97, но не и между целекоксиб и диклофенак. Пациентите на целекоксиб и съпътстващи ниски дози ацетилсалицилова киселина са имали 4 пъти по-висока честота на усложнени язви, в сравнение с тези на монотерапия с целекоксиб. Честотата на клинично значимите понижения на хемоглобина (>2 g/dl), потвърдени с повторно изследване, е била значително по-ниска при пациенти на целекоксиб в сравнение с групата на НСПВС, относителен риск 0,29; 95% CI 0,17-0,48. Честотата на това усложнение при лечение с целекоксиб е значително по-ниска независимо от това дали пациентите са вземали или не и ацетилсалицилова киселина.

В проспективно рандомизирано 24-седмично проучване за безопасност при пациенти на възраст ≥ 60 години или с анамнеза за гастродуоденални язви (приемалите ацетилсалицилова киселина се изключват), процентът на пациентите с понижени хемоглобин (≥ 2 g/dl) и/или хематокрит ($\geq 10\%$) от определен или предполагаем стомашно-чревен произход е по-нисък при пациентите, лекувани с целекоксиб 200 mg два пъти дневно (N = 2 238) са по-малко в сравнение с пациентите, лекувани с диклофенак SR 75 mg два пъти дневно и омепразол 20 mg веднъж дневно (N = 2 246) (0,2% срещу 1,1% за тези сустановен стомашно-чревен произход, $p=0,004$; 0,4% срещу 2,4% за тези с предполагаем стомашно-чревен произход, $p=0,001$). Честотата на



клинично изявиени стомашно-чревни усложнения като перфорация, обструкция или хеморагия са много ниски, без различия между лекуваните групи (4-5 за група).

Сърдечно-съдова безопасност- дългосрочни проучвания при пациенти със спорадични аденоматозни полипи

Проведени са две проучвания с целекоксиб при пациенти със спорадични аденоматозни полипи, а именно APC проучването (*Adenoma Prevention with Celecoxib*) и PreSAP проучването (*Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps*). В проучването APC има дозозависимо увеличение на комбинирана крайна точка, включваща СС смърт, инфаркт на миокарда или инсулт при целекоксиб в сравнение с плацебо при 3-годишно лечение. PreSAP проучването не показва статистически значим повишен риск за същата комбинирана крайна точка.

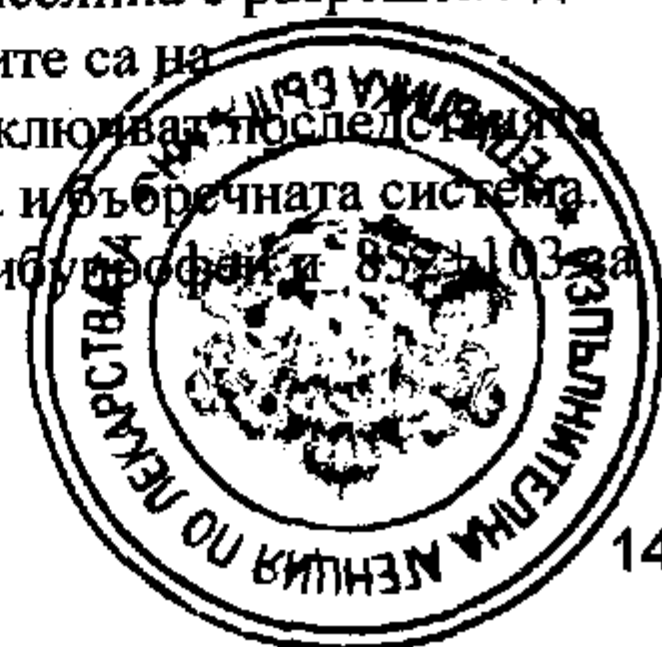
В проучването APC, относителните рискове спрямо плацебо за комбинираната крайна точка, включваща сърдечно-съдова смърт, инфаркт на миокарда или инсулт, са били 3,4 (95% CI 1,4-8,5) при целекоксиб 400 mg два пъти дневно и 2,8 (95% CI 1,1- 7,2) при целекоксиб 200 mg два пъти дневно. Кумулативните стойности за тази комбинирана крайна точка при 3 годишно лечение са били 3,0% (20/671 участници) и 2,5% (17/685 участници) съответно, спрямо 0,9%(6/679 участници) за плацебо. Увеличенията за двете групи дози целекоксиб спрямо плацебо се дължат главно на увеличена честота на инфаркт на миокарда.

В проучването PreSAP, относителният риск спрямо плацебо за същата комбинирана крайна точка (оценена) е бил 1,2 (95% CI 0,6- 2,4) при целекоксиб 400 mg веднъж дневно спрямо плацебо. Кумулативната честота на тази комбинирана крайна точка при 3 годишно лечение е съответно 2,3% (21/933 участници) и 1,9% (12/628 участници) съответно. Честотата на инфаркт на миокарда (оценена) е 1,0% (9/933 участници) при целекоксиб 400 mg веднъж дневно и 0,6% (4/628 участници) при плацебо.

Данните от трето дългосрочно проучване ADAPT (*Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial*) не показват значимо увеличение на сърдечно-съдовия риск с целекоксиб 200 mg два пъти дневно, в сравнение с плацебо. Относителният риск спрямо плацебо за същата комбинирана крайна точка (СС смърт, миокарден инфаркт, инсулт) е бил 1,14 (95% CI 0,61-2,12) при целекоксиб 200 mg два пъти дневно. Честотата на инфаркт на миокарда е била 1,1% (8/717 пациенти) при целекоксиб 200 mg два пъти дневно и 1,2% (13/1 070 пациенти) при плацебо.

Проспективна, рандомизирана оценка на комплексната безопасност на целекоксиб спрямо ибупрофен или напроксен (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen or Naproxen, PRECISION)

Проучването PRECISION е двойносляпо проучване на сърдечно-съдовата безопасност при пациенти с остеоартрит (ОА) или ревматоиден артрит (РА) с висок риск за или със сърдечно-съдово заболяване, сравняващо целекоксиб (200-400 mg дневно) с напроксен (750-1 000 mg дневно) и ибупрофен (1 800 -2 400 mg дневно). Първичната крайна точка, която Работната Група на Изследователите на Антитромботични Средства (Antiplatelet Trialists Collaboration, ARTC) определя независимо, комбинирана крайна точка, включваща сърдечно-съдова смърт (включително смърт поради кръвоизлив) нефатален инфаркт на миокарда или нефатален инсулт. Проучването е планирано с 80% възможност да оцени сходната безопасност (non-inferiority). На всички пациенти е предписано открито езомепразол (20-40 mg) за предпазване на стомаха. На пациентите, приемащи ниска доза ацетилсалицилова киселина е разрешено да продължат лечението; на изходно ниво почти половината от участниците са на ацетилсалицилова киселина. Вторичните и третичните крайни точки включват последиците от лечението по отношение на сърдечно-съдовата, стомашно-чревната и бъбречната система. Средната отпусната доза е 209 ± 37 mg/ден за целекоксиб, 2045 ± 246 за ибупрофен и 852 ± 103 за напроксен.



По отношение на първичната крайна точка, целекоксиб, в сравнение както с напроксен, така и с ибупрофен, отговаря на всичките четири предварително определени изисквания за сходна безопасност (non-inferiority) (вижте Таблица 2).

Другите независимо определени вторични и третични крайни точки включват последствията от лечението по отношение на сърдечно-съдовата, стомашно-чревната и бъбречната система. Освен това е проведено 4-месечно подпроучване, с фокус върху ефектите на трите лекарства върху артериалното налягане, измереното чрез амбулаторно проследяване (Ambulatory Blood Pressure Monitoring, ABPM).

Таблица 2. Първичен анализ на определената от АРТС комбинирана крайна точка

Анализ на подлежащата на лечение група (ITT, до месец 30)			
	Целекоксиб 100-200 mg два пъти дневно	Ибупрофен 600-800 mg три пъти дневно	Напроксен 375-500 mg два пъти дневно
Брой	8 072	8 040	7 969
Участници със събития	188 (2,3%)	218 (2,7%)	201 (2,5%)
Сравнение по двойки	Целекоксиб спрямо Напроксен	Целекоксиб спрямо Ибупрофен	Ибупрофен спрямо Напроксен
Коефициент на риска (95% CI)	0,93 (0,76, 1,13)	0,86 (0,70, 1,04)	1,08 (0,89, 1,31)
Анализ на модифицираната, подлежаща на лечение група (mITT, на лечени до месец 43)			
	Целекоксиб 100-200 mg два пъти дневно	Ибупрофен 600-800 mg три пъти дневно	Напроксен 375-500 mg два пъти дневно
Брой	8 030	7 990	7 933
Участници със събития	134 (1,7%)	155 (1,9%)	144 (1,8%)
Сравнение по двойки	Целекоксиб спрямо напроксен	Целекоксиб спрямо Ибупрофен	Ибупрофен спрямо напроксен
HR (95% CI)	0,90 (0,72, 1,14)	0,81 (0,64, 1,02)	1,12 (0,889, 1,40)

Като цяло, резултатите са числено сходни в групата на целекоксиб и в тази на сравнителния продукт, за вторичните и третичните крайни точки и по принцип, няма неочаквани находки по отношение на безопасността.

Като се вземе предвид всичко това, проучването PRECISION посочва, че целекоксиб в най-ниската одобрена доза от 100 mg три пъти дневно е със сходна безопасност спрямо ибупрофен, прилаган в диапазон от 600 mg-800 mg три пъти дневно, или напроксен, прилаган в диапазон 375 mg-500 mg два пъти дневно, по отношение на сърдечно-съдовите нежелани реакции. Сърдечно-съдовите рискове на класа НСПВС, включително COX-2 инхибиторите, са зависими от дозата и поради това резултатите за целекоксиб 200 mg дневно по отношение на сърдечно-съдовата комбинирана крайна точка не може да се екстраполират към схеми на дозиране с използване на по-високи дози целекоксиб.

5.2 Фармакокинетични свойства



Абсорбция

Целекоксиб се абсорбира добре, като достига пикови плазмени концентрации след приблизително 2-3 часа. Приемът по време на хранене (храна с високо съдържание на мазнини) забавя резорбцията на целекоксиб с около 1 час, което води до T_{max} от около 4 часа и увеличение на бионаличността с около 20%.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е около 97% при терапевтични плазмени концентрации, като лекарствения продукт не се свързва преференциално с еритроцитите.

Биотрансформация

Метаболизмът на целекоксиб се осъществява основно чрез цитохром P450 CYP2C9. Три метаболита, неактивни като COX-1 или COX-2 инхибитори, са идентифицирани в човешката плазма, а именно първичен алкохол, съответната карбоксилна киселина и нейния глюкуронид.

Активността на цитохром P450 2C9 е намалена при пациенти с генетичен полиморфизъм, което води до намалена ензимна активност, както при хомозиготни за CYP2C9*3 полиморфизъм индивиди.

Във фармакокинетично проучване на целекоксиб 200 mg, приеман веднъж дневно, при здрави доброволци със следните генотипи CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 или CYP2C9*3/*3, средната C_{max} и AUC 0-24 на целекоксиб на ден 7 е била приблизително съответно 4 пъти и 7 пъти увеличена, при индивиди с генотип CYP2C9*3/*3 спрямо други генотипи. В три отделни проучвания с еднократна доза, включващи общо 5 участници с генотип CYP2C9*3/*3, AUC 0-24 при еднократна доза е приблизително 3 пъти увеличена спрямо тази при нормалните метаболитатори. Установено е, че честотата на хомозиготния *3/*3 генотип е 0,3-1,0% сред различни етнически групи.

Пациенти, за които е известно или се предполага, че са бавни CYP2C9 метаболитатори въз основа на анамнеза/предишен опит с други CYP2C9 субстрати, целекоксиб трябва да се приема с повишено внимание (вж. точка 4.2).

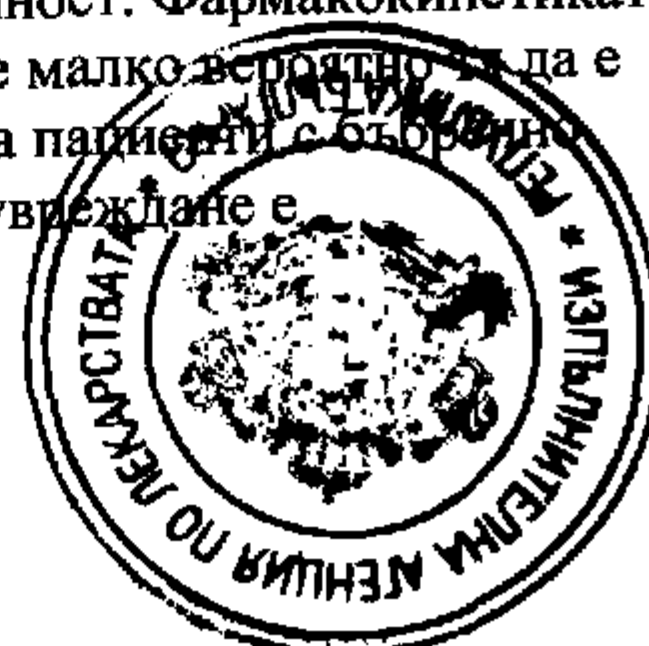
Не са установени клинично значими разлики във фармакокинетичните параметри на целекоксиб между афро-американци и лица от кавказката раса в старческа възраст.

Плазмената концентрация на целекоксиб е увеличена приблизително 100% при жените в старческа възраст (> 65 години).

В сравнение с лица с нормална чернодробна функция пациентите с леко чернодробно увреждане са имали средно увеличение на C_{max} с 53%, а на AUC с 26% за целекоксиб. Съответните стойности при пациенти с умерено чернодробно увреждане са съответно 41% и 146%. Метаболитният капацитет при пациенти с леко до умерено увреждане съответства най-добре на стойностите на албумина. При пациенти с умерено чернодробно увреждане (сърумен албумин 25-35 g/l) лечението трябва да бъде започнато с половината от препоръчителната доза. При пациенти с тежко чернодробно увреждане (сърумен албумин < 25 g/l) не са правени проучвания и целекоксиб е противопоказан при тази група пациенти.

Съществува ограничен опит с целекоксиб при бъбречна недостатъчност. Фармакокинетиката на целекоксиб не е проучена при пациенти с бъбречно увреждане, но е малко вероятно тя да е значително променена при тези пациенти. Ето защо, при лечение на пациенти с бъбречно увреждане се препоръчва повишено внимание. Тежкото бъбречно увреждане е противопоказание.

Елиминиране



Метаболизъм на целекоксиб предимно определя елиминирането. По-малко от 1% от дозата се екскретира в урината в непроменен вид. Разликите в експозицията на целекоксиб между различните индивиди е около 10 пъти. Целекоксиб показва независима от дозата и времето фармакокинетика в терапевтичния дозов диапазон. Елиминационният полуживот е 8-12 часа. Стационарни плазмени концентрации се достигат в рамките на 5-дневно лечение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни за безопасност не показват особени рискове при хората, на базата на стандартните проучвания за токсичност при многократно прилагане, мутагенност и карциногенност не са били наблюдавани освен тези, посочени в точки 4.4, 4.6 и 5.1 на кратката характеристика на продукта.

Целекоксиб при перорални дози ≥ 150 mg/kg/ден (приблизително 2 пъти над експозицията при хора доза 200 mg два пъти дневно, измера с AUC_{0-24}) е причинил повишена честота на камерните септални дефекти (рядко явление) и фетални изменения, като например слети ребра, слят стернум и деформирана гръдна кост при зайци, третирани по време на органогенезата. Наблюдавало се е дозозависимо увеличение на диафрагмалните хернии при плъхове, получили целекоксиб при перорални дози ≥ 30 mg/kg/ден (около 6 пъти над експозицията при хора, основана на AUC_{0-24} при доза 200 mg два пъти дневно) по време на органогенезата. Тези ефекти се очакват след инхибиране на синтезата на простагландини. При плъхове експозицията на целекоксиб по време на ранното ембрионално развитие е довело до пре- и постимплантационни загуби и до намаляване на ембрио-феталната преживяемост.

Целекоксиб се екскретира в млякото при плъхове. При едно пери-постнатално проучване при плъхове са били наблюдавани токсични ефекти върху поколението.

При едно двугодишно проучване за токсичност е било наблюдавано нарастване на неадrenalната тромбоза при мъжки плъхове при високи дози.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Повидон 30
Кроскармелоза натрий
Натриев докузат
Магнезиев стеарат
Натриев лаурилсулфат

тяло:

Титанов диоксид (E171)
Желатин

капаче:

Титанов диоксид (E171)
Желатин
Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)

мастилото за обозначаване – шеллак, пропиленгликол, амоняк, концентриран разтвор (E327), калиев хидроксид, черен железен оксид (E172),



6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от прозрачно PVC/PVdC/Al фолиос термо-формован слой.

Размер на опаковките:

10, 20, 30, 40, 50, 60 и 100 капсули

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k. s.,
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy,
10 237 Prague 10,
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20130403

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18.11.2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06.09.2021

