

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	2018 0025-126
Разрешение №	66943-4, 30-10-2024
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Целекоксиб Екофарм 100 mg капсули, твърди
Celecoxib Ecopharm 100 mg capsules, hard

Целекоксиб Екофарм 200 mg капсули, твърди
Celecoxib Ecopharm 200 mg capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 100 mg или 200 mg целекоксиб (*celecoxib*).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие: лактоза (всяка капсула съдържа съответно 16,90 mg или 33,80 mg лактоза монохидрат; вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Целекоксиб Екофарм 100 mg капсули, твърди: капсули с размер 4, съдържащи бял до почти бял прах, с бяло непрозрачно капаче, бяло непрозрачно тяло с надпис „C5” на синя ивица върху капачето и надпис „100 mg” на синя ивица върху тялото.

Целекоксиб Екофарм 200 mg капсули, твърди: капсули с размер 2, съдържащи бял до почти бял прах, с бяло непрозрачно капаче, бяло непрозрачно тяло с надпис „C6” на жълта ивица върху капачето и обозначение „200 mg” на жълта ивица върху тялото.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Целекоксиб Екофарм 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 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, взети веднъж дневно или разделени в два приема. При някои пациенти с недостатъчно облекчаване на симптомите, увеличена доза от



200 mg два пъти дневно може да повиши ефикасността. Трябва да бъдат обсъдени други терапевтични възможности, при липса на нарастване на терапевтичната полза след две седмици.

Ревматоиден артрит

Началната препоръчителна дневна доза е 200 mg, разделена в два приема. При нужда дозата може да бъде повишена до 200 mg два пъти дневно. Трябва да бъдат обсъдени други терапевтични възможности, при липса на нарастване на терапевтичната полза след две седмици.

Началната препоръчителна дневна доза е 200 mg, разделена в два приема. При нужда, дозата може да бъде увеличена до 200 mg пъти

Анкилозиращ спондилит

Препоръчителната дневна доза е 200 mg, взети веднъж дневно или разделени в два приема. При малък брой пациенти с недостатъчно облекчаване на симптомите, увеличената доза от 400 mg веднъж дневно или разделена в два приема може да повиши ефикасността. Трябва да бъдат обсъдени други терапевтични възможности, при липса на нарастване в терапевтичната полза след две седмици лечение.

Максималната препоръчителна дневна доза е 400 mg при всички показания.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (> 65 години)

Както и при по-млади пациенти първоначално трябва да бъдат използвани 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

Целекоксиб не е показан за употреба при деца.

Бавни CYP2C9 метаболитизатори

При пациенти, за които е известно или се очаква да бъдат бавни CYP2C9 метаболитизатори въз основа на определяне на генотипа или анамнеза/предишен опит с други CYP2C9 субстрати, целекоксиб трябва да се предписва с повишено внимание, тъй като рискът от дозозависими нежелани реакции се увеличава. Трябва да се има предвид приложение на доза, два пъти по-ниска 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 такива пациенти се ограничава до пациенти с цироза (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

Целекоксиб Екофарм може да бъде приеман 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 (ГИ) 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 НСПВС, включително COX-2 (циклооксигеназа-2) инхибитори.

При бременни и жени в детеродна възраст, освен ако не използват ефективен метод на 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 човека по време на бременност е неизвестен, но не може да бъде изключен.

Кърмене (вж. точки 4.6 и 5.3).

Тежко нарушение на чернодробната функция (серумен албумин < 25 g/l или индекс на Child-Pugh ≥ 10).

Пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min.

Възпалително чревно заболяване.

Застойна сърдечна недостатъчност (II-IV клас по NYHA).

Установена исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест и/или мозъчно-съдова болест.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Гастроинтестинални (ГИ) ефекти

При пациенти, лекувани с целекоксиб, са наблюдавани усложнения на горния и на долния гастроинтестинален тракт (перфорации, язви или кръвоизливи, някои от които фатални). Препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с най-висок риск от развитие на гастроинтестинални усложнения от НСПВС; на пациенти в старческа възраст, пациенти, употребяващи едновременно което и да е друго НСПВС или ацетилсалицилова киселина, глюкокортикоиди, пациенти, употребяващи алкохол, или такива с анамнеза за гастроинтестинално заболяване като язва и кървене от ГИ тракт.

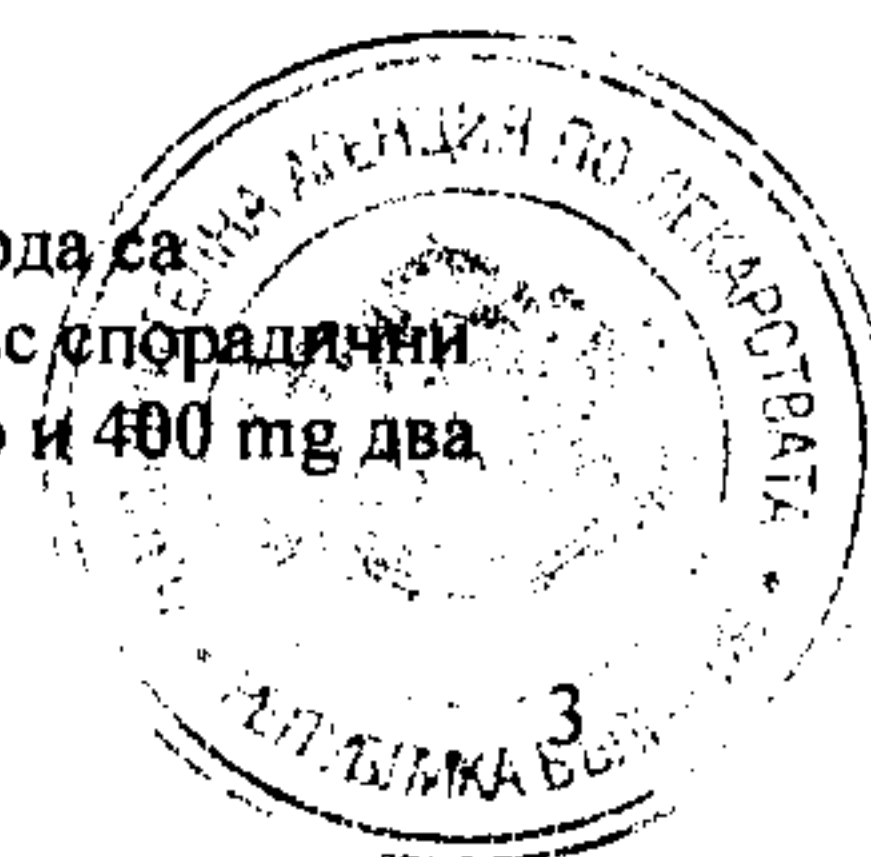
При едновременно лечение с ацетилсалицилова киселина (даже и в ниски дози) и целекоксиб, съществува допълнително повишен риск от гастроинтестинални нежелани реакции за целекоксиб (гастроинтестинални улцерации или други гастроинтестинални усложнения). Значима разлика в гастроинтестиналната безопасност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

Едновременна употреба с НСПВС

Едновременната употреба на целекоксиб с неаспиринови НСПВС трябва да се избягва.

Сърдечно-съдови ефекти

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



Тъй като сърдечно-съдовите рискове от целекоксиб могат да нараснат с дозата или продължителността на експозиция, трябва да се използват възможно най-кратката продължителност на лечение и най-ниската ефективна дневна доза. При продължителна употреба, НСПВС, включително селективните COX-2 инхибитори, се свързват с повишен риск от сърдечно-съдови и тромботични нежелани събития. Не е установена точната степен на риска при приема на еднократна доза, както и продължителността на терапията, която се свързва с повишен риск. Периодично трябва да се оценяват нуждите на пациента от симптоматично облекчение и отговорът към лечението, особено при пациенти с остеоартрит (вж. точки 4.2, 4.3, 4.8 и 5.1).

Пациенти със значими рискови фактори за сърдечно-съдови 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 сърдечно-съдови тромбоемболични заболявания, поради липсата на антиагрегантни ефекти. Ето защо антиагрегантното лечение не трябва да бъде прекратявано (вж. точка 5.1).

Задръжка на течности и отоци

Както и при други лекарства, инхибиращи простагландиновата синтеза, при пациенти, приемащи 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. Необходимо е повишено внимание и при пациенти, провеждащи диуретично лечение или с повишен риск от хиповолемия.

Хипертония

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

Ефекти върху чернодробната и бъбречна функция

Компрометирана бъбречна или чернодробна функция и особено сърдечна дисфункция са вероятни при лица в старческа възраст, поради което при тях трябва да бъде упражняван съответен медицински контрол.

НСПВС, включително целекоксиб, могат да причинят бъбречна токсичност. Клинични проучвания с целекоксиб показват бъбречни ефекти, подобни на тези, наблюдавани при използване на сравнителни НСПВС. Пациенти, изложени на най-голям риск от бъбречна токсичност, са онези с нарушена бъбречна функция, сърдечна недостатъчност, чернодробна дисфункция, онези, приемащи диуретици, ACE-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 съобщавани при лечение с целекоксиб. Сред случаите, в които е съобщено време на възникване, повечето тежки нежелани чернодробни събития 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 се предприемат подходящи мерки и да се обмисли прекратяване на лечението с целекоксиб.

Инхибиране на CYP2D6

Целекоксиб инхибира CYP2D6. Въпреки че той не е силен инхибитор на този ензим, може да е необходимо намаляване на дозата при лекарства с индивидуализирано титриране на дозата, които се метаболизират от CYP2D6 (вж. точка 4.5).

Бавни CYP2C9 метаболитизатори

Пациенти, за които е известно, че са бавни CYP2C9 метаболитизатори, 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, се съобщава за сериозни реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия, ангиоедем и лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS 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 бъде спрял при първата поява на кожен обрив, лигавични лезии или всяка друга проява на свръхчувствителност.

Общи ефекти

Целекоксиб може да замаскира фебрилитет или други прояви на възпаление.

Употреба с перорални антикоагуланти

При пациенти на съпътстващо лечение с варфарин са съобщени сериозни събития на кървене, 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 антикоагуланти 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. апиксабан, дабигатран и ривароксабан).

Помощни вещества

Целекоксиб Екофарм 100 mg и 200 mg капсули съдържа лактоза монохидрат (съответно 16,90 mg и 33,80 mg). Пациенти с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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, е необходимо често изследване на протромбиновото време/международен нормализиран коефициент (INR), особено през първите дни от започване на лечението или при промяна в дозата на целекоксиб (вж. точка 4.4). Съобщава се за хеморагични инциденти, свързани с удължаване на протромбиновото време, предимно при пациенти в старческа възраст, получаващи целекоксиб едновременно с варфарин, някои от които фатални.

Антихипертензивни средства

НСПВС могат да намалят ефекта на антихипертензивни лекарствени продукти, включително АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, диуретици и бета-блокери. Както и при другите НСПВС, рискът от остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима, може да се увеличи при някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти, пациенти на диуретично лечение или пациенти в старческа възраст), когато АСЕ 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 адекватно 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 или диастолично кръвно налягане, определено чрез 24-часово амбулаторно измерване. При 48% от пациентите, лекувани с целекоксиб 200 mg два пъти дневно, 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

Предполага се, че едновременното приложение на НСПВС и циклоспорин или такролимус увеличава нефротоксичния ефект съответно на циклоспорин или такролимус. При комбиниране на целекоксиб и някое от тези лекарства бъбречната функция трябва да бъде мониторирана.

Ацетилсалицилова киселина

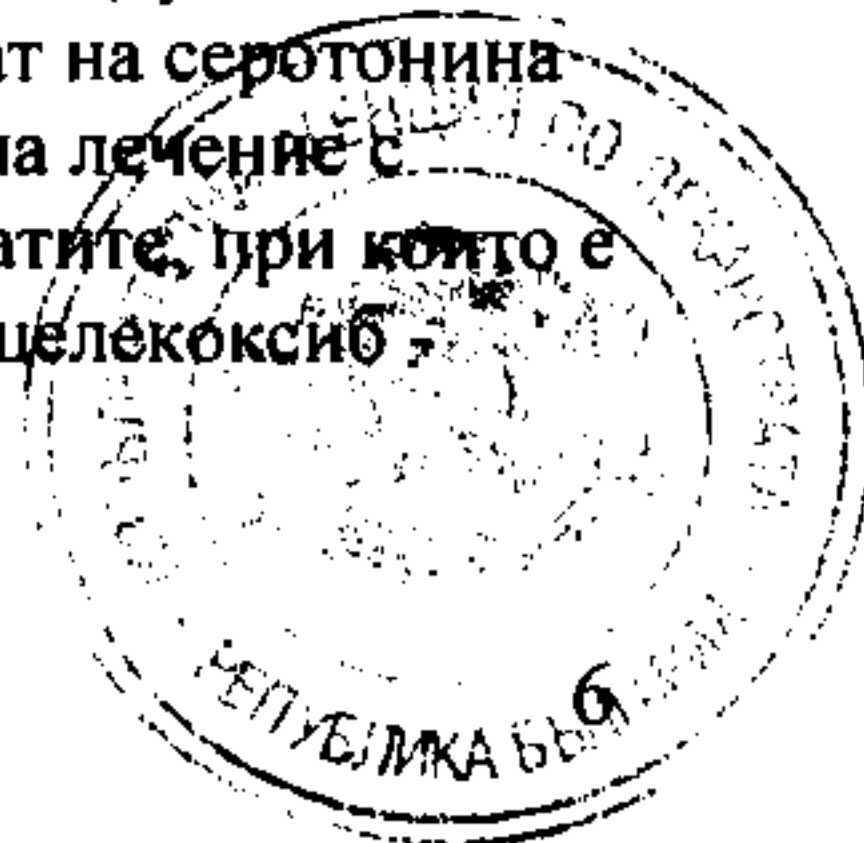
Целекоксиб може да бъде прилаган с ниски дози ацетилсалицилова киселина, но не е заместител на ацетилсалициловата киселина за целите на сърдечно-съдовата профилактика. Както и при другите НСПВС, представените проучвания показват повишен риск от гастроинтестинални разязвяване и други гастроинтестинални 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 лекарства, които са субстрати на този ензим, могат да нараснат при едновременно приложение с целекоксиб. Примери на лекарства, които се метаболизират от CYP2D6, са антидепресантите (трициклически антидепресанти (или трициклици) и селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (СИОЗС)), невролептиците, антиаритмичните лекарства 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 от 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. Клиничната значимост на тези *in vitro* данни е неизвестна. Примери за лекарства, 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 лекарства обаче, трябва да се има предвид адекватно мониториране за метотрексат-предизвикана токсичност.

Литий

При здрави индивиди едновременното приложение на целекоксиб 200 mg два пъти дневно с литий 450 mg два пъти дневно е довело 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 проследявани при включване или изключване на целекоксиб.

Перорални контрацептиви

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

Глибенкламид/толбутамид

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

Ефекти на други лекарствени продукти върху целекоксиб

Бавни CYP2C9 метаболитатори

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

CYP2C9 инхибитори и индуктори

Тъй като целекоксиб се метаболизира предимно от CYP2C9, той трябва да бъде използван 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, е довело до средно нарастване на C_{max} с 60%, а на AUC със 130% за целекоксиб. Едновременната употреба на индуктори на CYP2C9 като рифампицин, карбамазепин и барбитурати може да доведе до понижение на плазмените концентрации на целекоксиб.

Кетоконазол и антиациди

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

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Употребата на целекоксиб след двадесетата седмица от бременността може да причини олигохидрамнион в резултат от увреждане на бъбречната функция. Това може да се случи скоро след започване на лечението и обикновено е обратимо след прекратяването му. В допълнение, има докладвани случаи на стеснение на *ductus arteriosus* след лечение през втория триместър, повечето от които са се възстановили след прекратяване на лечението. Трябва да се обмисли мониторинг на плода за олигохидрамнион и стеснение на *ductus arteriosus* след експозиция на целекоксиб в продължение на няколко дни след двадесета гестационна седмица. Приемът на целекоксиб трябва да бъде прекратен, ако се наблюдават олигохидрамнион или стеснение на *ductus arteriosus*.

Целекоксиб е противопоказан при бременни и при жени, които могат да забременеят (вж. точки 4.3 и 4.4). При забременяване по време на лечение приемът на целекоксиб трябва да бъде прекратен.

Кърмене

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

Фертилитет

На основата на механизма на действие употребата на НСПВС, включително целекоксиб, може да забави или предотврати разкъсването на яйчниковия фоликул, което се свързва 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 целекоксиб, 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, честота по-висока от 0,01% и по-висока от честотата, съобщавана при плацебо, по време на 12 плацебо- и/или активно-контролирани клинични проучвания с продължителност до 12 седмици, при дневни дози целекоксиб от 100 mg до 800 mg. В допълнителни проучвания с неселективни НСПВС като сравнителни лекарства, 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.



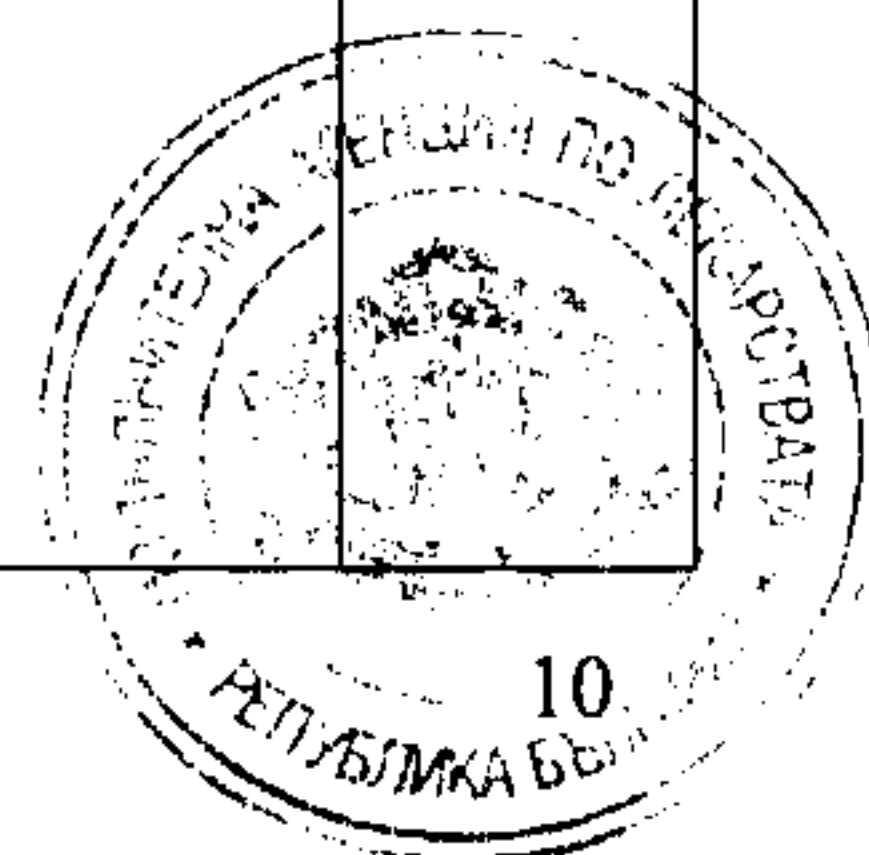
- Нежелани реакции, съобщени с честота по-голяма, отколкото при плацебо за участници, лекувани с целекоксиб 400 mg дневно в дългосрочни проучвания за превенция на полипи с продължителност до 3 години *Превенция на аденоми с целекоксиб (Adenoma Prevention with Celecoxib, APC)* и *Превенция на спорадични колоректални аденоматозни полипи (Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps, PreSAP)* проучванията; вж. точка 5.1, Фармакодинамични свойства: Сърдечно-съдова 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 пациента са лекувани с целекоксиб (различни дози, продължителност и показания). Въпреки че това са реакции, идентифицирани от постмаркетингови съобщения, при определяне на честотата са взети предвид данните от проучванията. Честотите са определени на базата на кумулативен мета-анализ със събиране на данни от проучвания, представящи експозиция при 38102 пациенти.

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

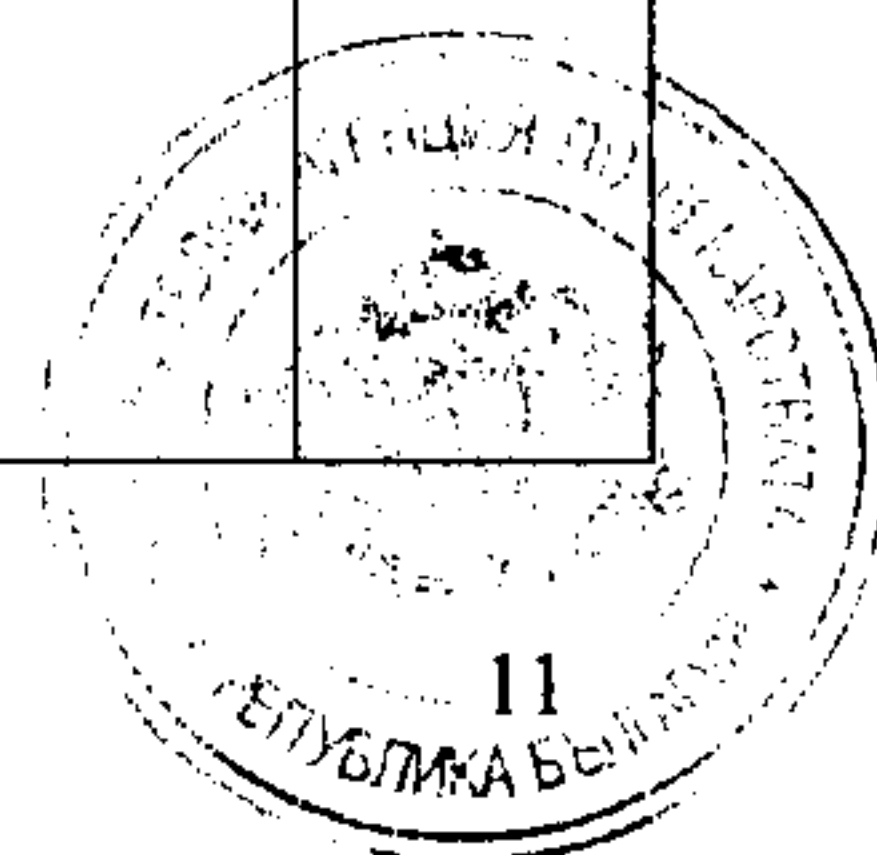
Системо- органичен клас	Честота на нежеланата лекарствена реакция					
	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1000 до <1/100)	Редки (≥1/10000 до <1/1000)	Много редки (<1/10000)	С неизве стна честот а
Инфекции и инфекции		Синузит, инфекция на горните дихателни пътища, фарингит, инфекция на пикочните пътища				
Нарушени я на кръвта и лимфната система			Анемия	Левкопения, тромбоцито пения	Панцитопени я ⁴	
Нарушени я на имунната система		Свръхчувст вителност			Анафилактич ен шок ⁴ , анафилактичн а реакция ⁴	
Нарушени я на метаболиз ма и храненето			Хиперкалие мия			
Психични нарушения		Безсъние	Тревожност, депресия, умора	Състояние на обърканост, халюцинаци и ⁴		
Нарушени я на		Замайване, хипертония, главоболие ⁴	Инсулт ¹ , парестезии, сънливост	Атаксия, дисгеузия	Вътречерепен кръвоизлив (включително	



нервната система					фатален вътречерепен кръвоизлив) ⁴ , асептичен менингит ⁴ , епилепсия (включително влошаване на съществуваща епилепсия) ⁴ , агеузия ⁴ , аносмия ⁴	
Нарушения на очите			Замъглено виждане, конюнктивит ⁴	Кръвоизлив в окото ⁴	Ретинална артериална оклузия ⁴ , ретинална венозна оклузия ⁴	
Нарушения на ухото и лабиринта			Шум в ушите, намаление на слуха ¹			
Сърдечни нарушения		Инфаркт на миокарда ¹	Сърдечна недостатъчност, палпитации, тахикардия	Аритмия ⁴		
Съдови нарушения	Хипертония ¹ (включително влошаване на съществуваща хипертония)			Белодробен емболизъм ⁴ , зачервявания ⁴	Васкулит ⁴	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Ринит, кашлица, диспнея ¹	Бронхоспазм ⁴	Пневмонит ⁴		
Стомашно-чревни нарушения		Гадене ⁴ , болка в корема, диария, диспепсия, флатуленция, повръщане ¹ , дисфагия ¹	Запек, гастрит, стоматит, стомашно-чревно възпаление (включително влошаване на съществуващо стомашно-	Стомашно-чревен кръвоизлив ⁴ , дуоденална язва, стомашна язва, езофагеална язва, язва на тънкото и дебелото черво, чревна		



			чревно възпаление), оригване	перфорация, езофагит, мелена, панкреатит, колит ⁴		
Хепатобиларни нарушения			Абнормна чернодробна функция, повишаване на чернодробните ензими (включително АСАТ и АЛАТ)	Хепатит ⁴	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 подкожния тъкан		Обрив, сърбеж (включва генерализиран сърбеж)	Уртикария, екхимози ⁴	Ангиедем ⁴ , алоpecia, фоточувствителност	Ексфолиативен дерматит ⁴ , еритема мултиформе ⁴ , синдром на Stephens-Johnson ⁴ , токсична епидермална некролиза ⁴ , лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) ⁴ , остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) ⁴ , булозен дерматит ⁴	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителния тъкан		Артралгия ⁴	Мускулни спазми (кramпи на долните крайници)		Миозит ⁴	



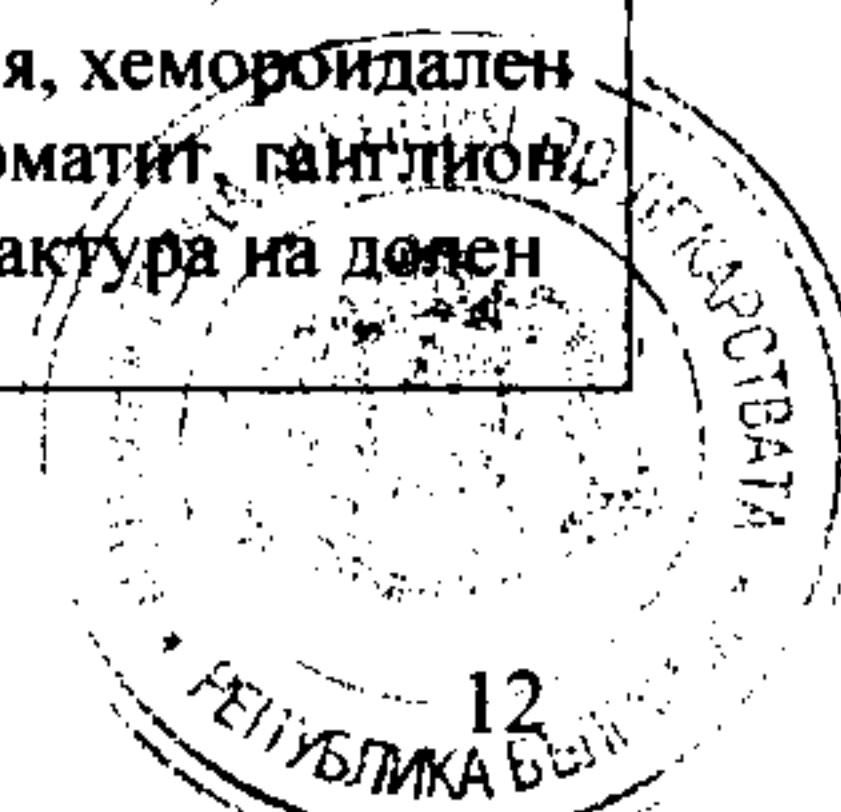
Нарушени я на бъбреците и пикочните пътища			Увеличение на креатинина в кръвта, увеличение на уреята в кръвта	Остра бъбречна недостатъчн ост ⁴ , хипонатрие мия ⁴	Тубулоинтерс тициален нефрит ⁴ , нефротичен синдром ⁴ , гломерулоне фрит с минимални лезии ⁴	
Нарушени я на възпроизво дителната система и гърдата				Менструалн и нарушения ⁴		Безпло дие (намале н фертил итет при жени) ³
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложени е		Грипоподоб но заболяване, периферни отоци/задръ жка на течности	Оток на лицето, болки в гърдите ⁴			
Нараняван ия, отравяния и усложнени я, възникнал и в резултат на интервенц ии		Травми (внезапни травми)				

¹Нежелани лекарствени реакции, настъпили в проучвания за превенция на полипи, които включват пациенти, лекувани с целекоксиб 400 mg дневно в 2 клинични проучвания 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.

²В допълнение, следните *неизвестни досега* нежелани реакции са настъпили в проучвания за превенция на полипи, които включват пациенти, лекувани с целекоксиб 400 mg дневно в две клинични проучвания за период до три 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 *Helicobacter*, 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, гангlion, никтурия, вагинален кръвоизлив, чувствителност на гърдите, фрактура на долен крайник, повишен натрий в кръвта.



	³Жените, които имат намерение да забременяват, се изключват от всички проучвания. По тази причина оценката за честотата на това събитие, съгласно данните от проучванията, е неоснователна. ⁴Честотите са определени на основата на кумулативен мета-анализ със събиране на данни от проучвания, представляващи експозиция при 38102 пациенти.
--	--

В окончателните данни (оценени) от APC и PreSAP проучванията при пациенти, лекувани с целекоксиб 400 mg дневно за период до 3 години (обединени 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 1 000 пациента (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. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел. 02 8903 417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма клиничен опит с предозиране. Еднократни дози до 1200 mg и многократни дози до 1200 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 плазмените протеини.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

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

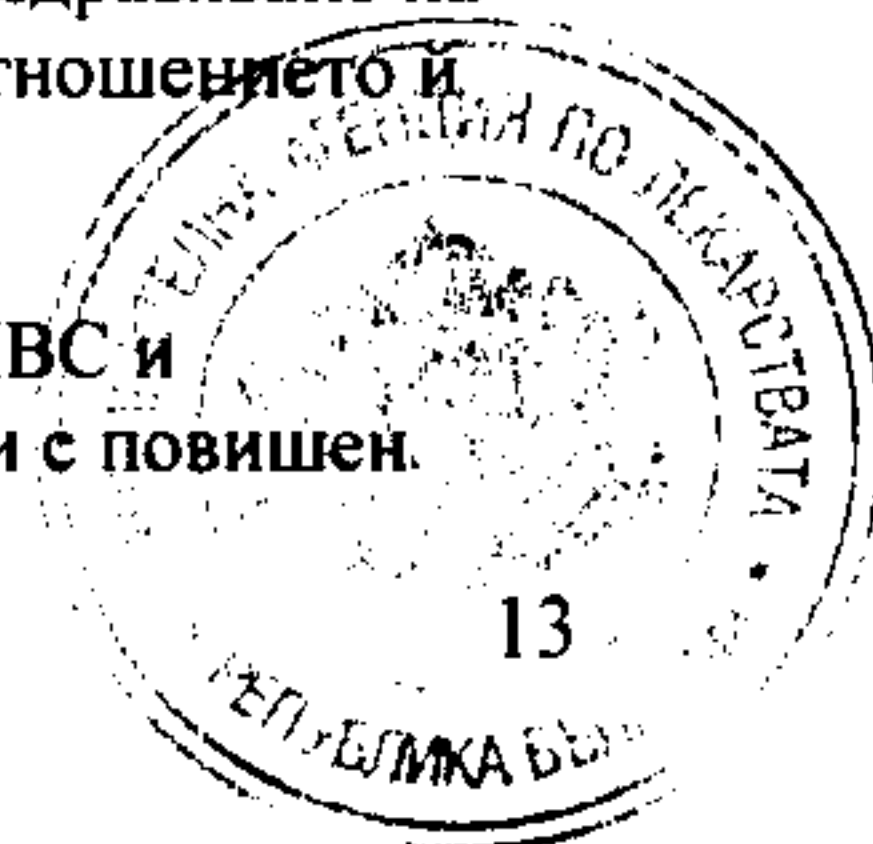
Механизъм на действие

Целекоксиб е перорален селективен инхибитор на циклооксигеназа-2 (COX-2) в рамките на клиничните дози (200-400 mg дневно). В този дозов интервал при здрави доброволци не се наблюдава статистически значима инхибиция 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 простаноидни 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 (повишаване на телесната температура, възприемане за болка и когнитивна функция). Възможно е да играе роля и при заздравяване на язви. COX-2 е идентифицирана в тъканта около стомашни язви при човек, но отношението и към заздравяването на язвите не е уточнено.

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) простаглицлин, 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).

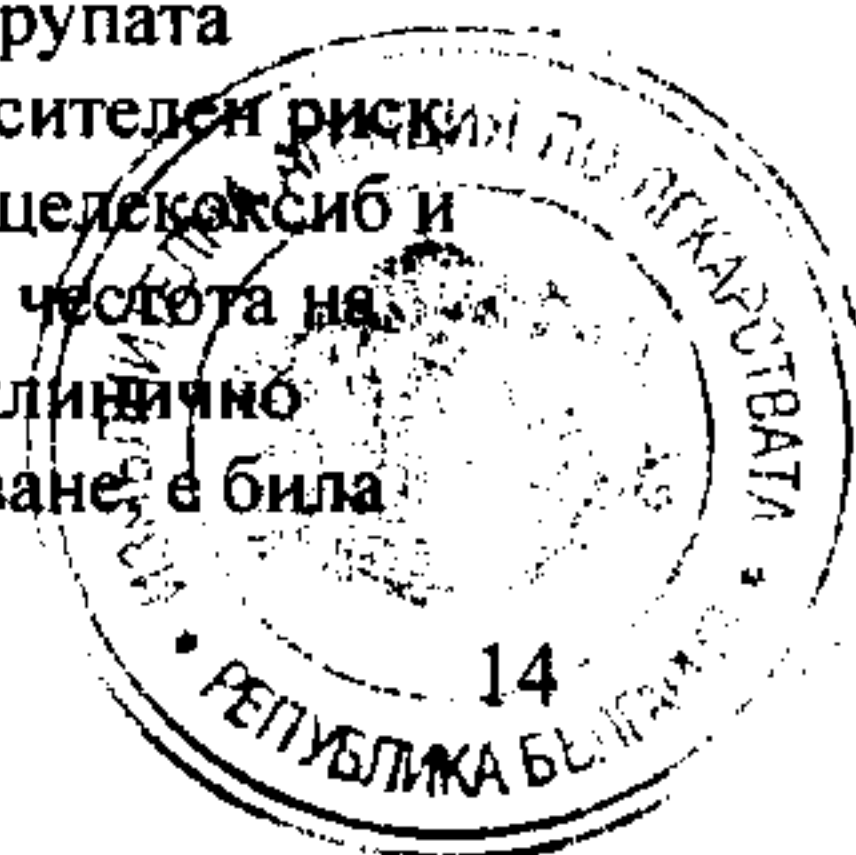
След прилагане на високи дози целекоксиб се наблюдава дозозависим ефект върху образуването на TxV_2 . При здрави индивиди обаче, в малки проучвания с многократен прием на доза от 600 mg два пъти дневно (три пъти по-висока от най-високата препоръчителна доза), целекоксиб не е имал ефект върху тромбоцитната 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- и активно контролирани проучвания с продължителност до 12 седмици при приблизително 4200 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 2100 пациенти целекоксиб е бил оценен и за лечение на възпалението и болката при ревматоиден артрит. Целекоксиб в дневна доза от 200-400 mg е показал облекчаване на болката в рамките на 24 часа от началото на лечението. 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 веднъж дневно, 200 mg два пъти дневно и 400 mg веднъж 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 4500 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 гастро-дуоденални язви отколкото напроксен (1000 mg дневно) и ибупрофен (2400 mg дневно). Сравнителните проучвания спрямо диклофенак (150 mg дневно) са противоречиви. В две от 12-седмичните проучвания процентът пациенти с ендоскопски данни за гастро-дуоденална 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 (проучването CLASS, с продължителност от 6 до 15 месеца) 5800 пациенти с остеоартрит и 2200 пациенти с ревматоиден артрит са получавали целекоксиб 400 mg два пъти дневно (съответно 4 и 2 пъти по-голяма от препоръчаната доза при остеоартрит и ревматоиден артрит), 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/ден), главно за сърдечно-съдова профилактика. По отношение на първичната крайна цел усложнени язви (определен като гастро-интестинално кървене, перфорация или обструкция) целекоксиб не е бил сигнификантно различен 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 проучване). По отношение на комбинираната крайна цел усложнени и симптоматични язви, честотата е била сигнификантно по-ниска в групата пациенти, лекувани с целекоксиб, отколкото при тези, лекувани с 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



сигнификантно 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 била сигнификантно 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 на/над 60 години или с анамнеза за гастро-дуоденални язви (приемалите ацетилсалицилова киселина се изключват), пациентите с понижени хемоглобин (≥ 2 g/dl) и/или хематокрит ($\geq 10\%$) от стомашно-чревен произход и 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 с установен стомашно-чревен произход, $p=0,004$; 0,4% срещу 2,4% за тези с предполагаем стомашно-чревен произход, $p=0,0001$). Честотата на клинично изяви 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

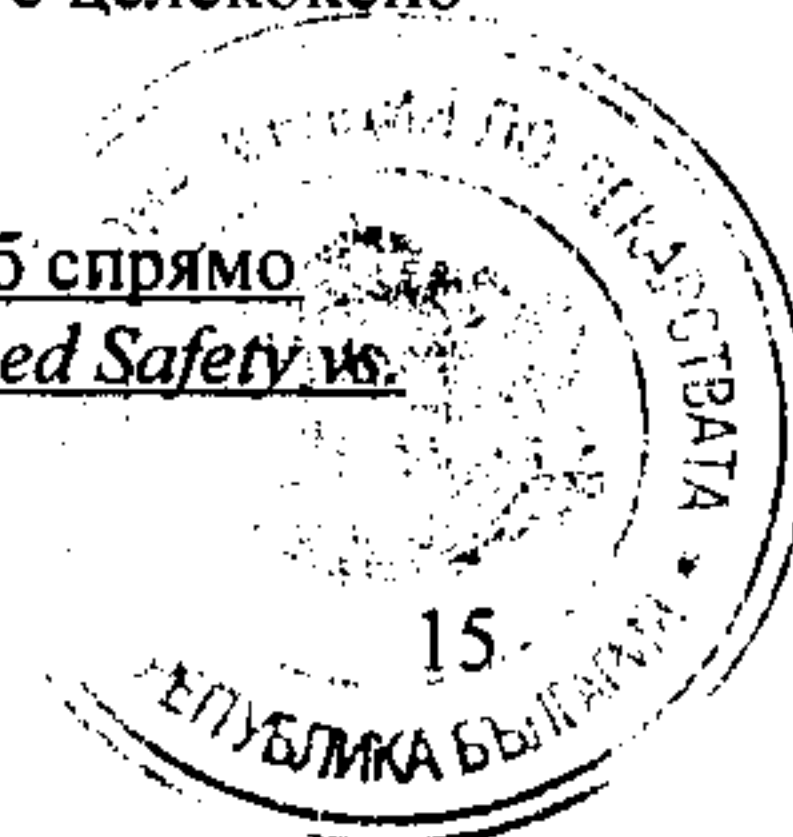
Проведени са две проучвания с целекоксиб при пациенти със спорадични аденоматозни полипи, а именно APC проучването и PreSAP проучването. В проучването APC има дозозависимо увеличение в комбинираната крайна цел (оценено), включваща сърдечно-съдова смърт, инфаркт на миокарда или инсулт при целекоксиб, сравнен с плацебо за 3-годишно лечение. PreSAP проучването не показва статистически значим увеличен риск за същата комбинирана крайна цел.

В проучването APC, относителните рискове спрямо плацебо за комбинирана крайна цел (оценени), включваща сърдечно-съдова смърт, инфаркт на миокарда или инсулт, са били 3,4 (95% CI 1,4- 8,5) с целекоксиб 400 mg два пъти дневно и 2,8 (95% CI 1,1 - 7,2) с целекоксиб 200 mg два пъти дневно. Кумулативните стойности за тази комбинирана крайна цел за 3 години 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 са се дължали главно на увеличена честота на инфаркт на миокарда.

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

Данните от трето дългосрочно проучване *Проучване за превенция на възпалението при болест на Алцхаймер (Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial, ADAPT)* не показват значимо увеличение на сърдечно-съдовия риск с целекоксиб 200 mg два пъти дневно спрямо плацебо. Относителният риск спрямо плацебо за същата комбинирана крайна точка (сърдечно-съдова смърт, миокарден инфаркт, инсулт) е бил 1,14 (95% CI 0,61 - 2,15) с целекоксиб 200 mg два пъти дневно. Честотата на инфаркт на миокарда е била 1,1% (8/717 пациенти) с целекоксиб 200 mg два пъти дневно и 1,2% (13/1070 пациенти) с плацебо.

Прспективна, 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, APTC*) определя независимо, е 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 аспирин, е разрешено да продължат лечението; на изходно ниво почти половината от участниците са на аспирин. Вторичните и третичните крайни точки включват последствията от лечението по отношение на сърдечно-съдовата, стомашно-чревната и бъбречната система. Средната отпусната доза е 209 ± 37 mg/ден за целекоксиб, $2\,045 \pm 246$ 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).

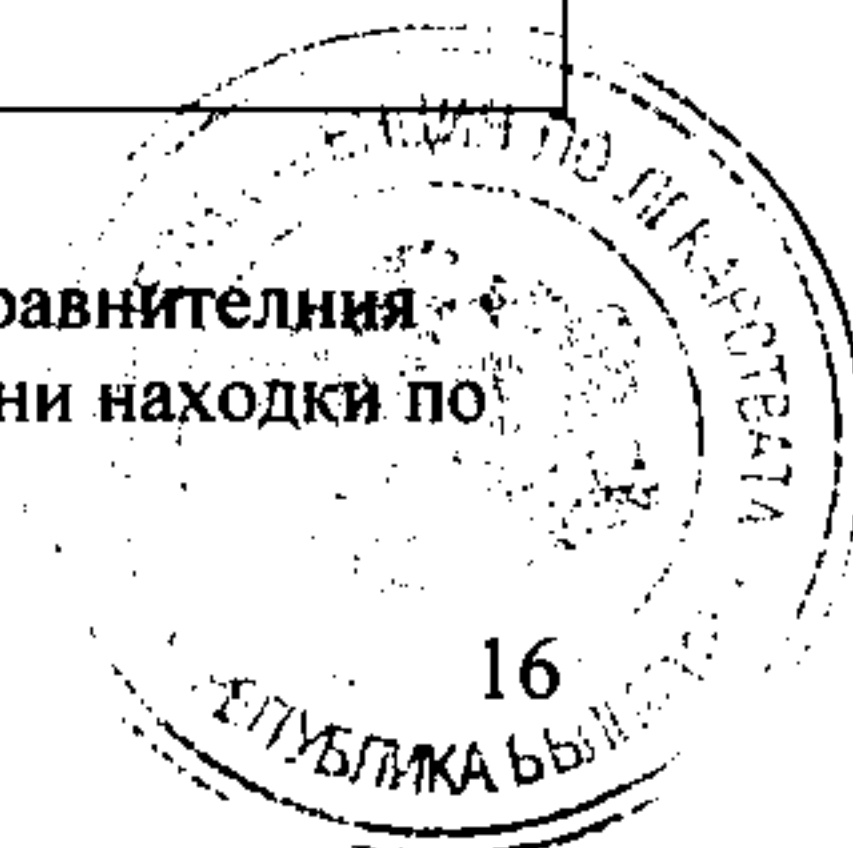
Другите независимо определени вторични и третични крайни точки включват последствията от лечението по отношение на сърдечно-съдовата, стомашно-чревната и бъбречната система. Освен това е проведено 4-месечно подпроучване с фокус върху ефектите на трите лекарства върху артериалното налягане, измереното 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 подлежащата на лечение група (mITT, на лечение 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
Коефициент на риска (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 два пъти дневно е със сходна безопасност спрямо ибупрофен, прилаган в диапазон от 600 mg-800 mg три пъти дневно или налроксен, 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 комбинираната 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 резорбира добре, като достига пикови плазмени концентрации след приблизително 2-3 часа. Приемът по време на хранене (храна с високо съдържание на мазници) забавя резорбцията на целекоксиб с около 1 час, което води до T_{max} от около 4 часа и до увеличение на бионаличността с около 20%.

j f •

При здрави възрастни доброволци общата системна експозиция (AUC) на целекоксиб е еквивалентна, когато целекоксиб се приема под формата на цяла капсула или съдържанието на капсулата се поръсва върху ябълково пюре. Няма значими промени на C_{max} , T_{max} или $T_{1/2}$ след приемане на съдържанието на капсулата върху ябълково пюре.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е около 97% при терапевтични плазмени концентрации, като лекарството не се свързва преференциално с еритроцити.

Биотрансформация

Метаболизмът на целекоксиб се осъществява основно чрез цитохром P450 2C9. 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 например при хомозиготни за CYP2C9*3 полиморфизъм индивиди.

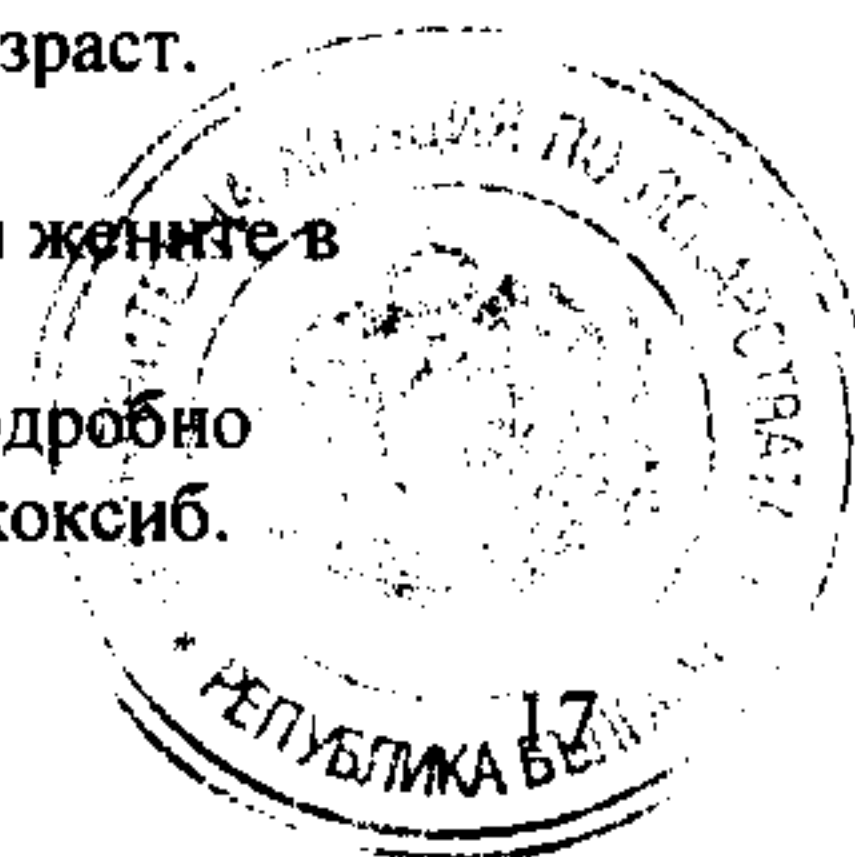
Във фармакокинетично проучване на целекоксиб 200 mg, приеман веднъж дневно, при здрави доброволци със следните генотипи CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 или CYP2C9*3/*3, средната C_{max} и AUC_{0-24} на целекоксиб на ден 7 е била приблизително 4 съответно 7 пъти увеличена при индивиди с генотип CYP2C9*3/*3 спрямо други генотипове. 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.

При 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 напреднала 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 били 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 (със серумен албумин 25-35 g/l) лечението трябва да бъде започнато с половината от препоръчителната доза. При пациенти с тежко чернодробно увреждане (серумен албумин < 25 g/l) не са правени проучвания и целекоксиб е противопоказан при тази група пациенти. Съществува ограничен опит с целекоксиб при пациенти с бъбречно увреждане. 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

\\ • . л

Целекоксиб се елиминира главно чрез метаболизъм. По-малко от 1% от дозата се екскретира в

j o j|

урината в непроменен вид. Разликите в експозицията на целекоксиб между различни пациенти е около десет пъти. Целекоксиб има дозо- и времезависима фармакокинетика в терапевтичния дозов интервал. Времето на полуживот е 8—12 часа. Равновесните плазмени концентрации се достигат в рамките на 5-дневно лечение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни за безопасност не показват особени рискове за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, мутагенност или карциногенен потенциал, освен упоменатите в точки 4.4, 4.6 и 5.1 от кратката характеристика на продукта.

Целекоксиб при перорални дози ≥ 150 mg/kg/ден (приблизително 2 пъти над експозицията при хора при 200 mg два пъти дневно, измерена 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 зависещо от дозата 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 200 mg два пъти дневно) по време на органогенезата. Тези ефекти се очакват след инхибиране на синтеза на простагландини. При плъхове експозицията на целекоксиб по време на ранното ембрионално развитие е довело до загуби преди и след имплантиране и до намаляване на ембрио/феталната преживяемост.

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

В двугодишно проучване за токсичност е било наблюдавано нарастване на неадреналната тромбоза при мъжки плъхове при високи дози.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулите

Лактоза монохидрат

Хидроксипропилцелулоза



Кросповидон
Повидон
Натриев лаурилсулфат
Пречистена вода
Магнезиев стеарат

Съдържание на капсулната обвивка

Титанов диоксид E171
Желатин
Вода
Натриев лаурилсулфат

Съдържание на печатното мастило

Шеллак E904
Алкохол, дехидратиран
Изопропилов алкохол
Бутилов алкохол
Пропиленгликол
Амоняк, концентриран разтвор
FD & C blue 2 Aluminum lake E132 (100 mg капсули)
жълт железен оксид E172 (200 mg капсули)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Целекоксиб Екофарм 100 mg капсули, твърди са опаковани в прозрачни PVC/PVdC/Alu блистери в опаковки по 20, 30, 40, 50, 60 и 100 капсули.

Целекоксиб Екофарм 200 mg капсули, твърди са опаковани в прозрачни PVC/PVdC/Alu блистери в опаковки по 10, 20, 30, 50 и 100 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Екофарм Груп АД,
ул. Атанас Дуков №29, ет. 3
1407 София, България



тел.: (02) 906 90 70
факс: (02) 906 90 71

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

100 mg – рег. № 20180025
200 mg – рег. № 20180026

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:
100 mg – 20.02.2018
200 mg – 20.02.2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

