

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Селебрекс 100 mg твърди капсули  
Celebrex 100 mg capsules, hard

Селебрекс 200 mg твърди капсули  
Celebrex 200 mg capsules, hard

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № ..... 20020248149
Разрешение № ВГ(МА(МР) 51523-4
09.09.2020
Одобрение № .....

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие: лактоза.

Всяка капсула съдържа съответно 149,7 mg или 49,8 mg лактоза монохидрат. Вижте точка 4.4.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Селебрекс 100 mg твърди капсули са непрозрачни, бели, с две сини ивици, с обозначение 7767 и 100.

Селебрекс 200 mg твърди капсули са непрозрачни, бели, с две златни ивици, с обозначение 7767 и 200.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Селебрекс 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

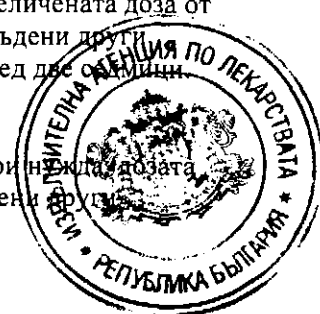
Тъй като сърдечно-съдовите (СС) рискове на целекоксиб могат да нарастват с дозата и продължителността на експозиция, трябва да се използват възможно най-кратката продължителност на лечение и най-ниската ефективна дневна доза. Нуждите на пациента от симптоматично облекчение и отговорът към лечението трябва да бъдат преценявани 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, увеличената доза от 200 mg два пъти дневно може да увеличи ефикасността. Трябва да бъдат обсъдени други терапевтични възможности, ако няма 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 увеличена до 200 mg два пъти дневно. Трябва да бъдат обмислени други



терапевтични възможности, ако няма нарастване на терапевтичната полза след две седмици лечение.

#### *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 разделени в два приема може да увеличи ефикасността. Трябва да бъдат обсъдени други терапевтични възможности, ако няма нарастване в терапевтичната полза след две седмици лечение.

Максималната препоръчителна дневна доза е 400 mg при всички показания.

#### Специални популации

##### *Пациенти в старческа възраст*

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 метаболитатори*

При пациенти, за които е известно или се очаква да бъдат бавни CYP2C9 метаболитатори, 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*

Селебрекс може да бъде приеман със или без храна. За пациенти, които имат проблеми с преглъщането на капсулите, съдържанието на капсулата целекоксиб може да бъде добавено към ябълково пюре, оризова каша, кисело мляко или пюре от банан. За тази цел цялото съдържание на капсулата трябва внимателно да се изпразни върху една равна чаена лъжичка охладено или на стайна температура ябълково пюре, оризова каша, кисело мляко или пюре от банан и трябва да се приеме веднага с 240 ml вода. Поръсеното съдържание на капсулата върху ябълково пюре, оризова каша или кисело мляко е стабилно за период до 6 часа в хладилник (2 до 8°C). Поръсеното съдържание на капсулата върху пюре от банан не трябва да се съхранява в хладилник и следва да се приеме веднага.

#### **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 (аспирин) или други нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително СОХ-2 инхибитори.

При бременни и жени в детородна 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  $\geq 10$ ).

Пациенти с креатининов клирънс  $< 30$  ml/мин.

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, на пациенти, употребяващи едновременно което и да е друго НСПВС или тромбоцитни антиагреганти (като например ацетилсалицилова киселина) или глюкокортикоиди, на пациенти, употребяващи алкохол, или на пациенти 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 СОХ-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 индивиди със спорадични аденоматозни полипи, лекувани с целекоксиб в дози от 200 mg два пъти дневно и 400 mg два пъти дневно, сравнено с плацебо (вж. точка 5.1).



Тъй като сърдечно-съдовите рискове от целекоксиб могат да нараснат с увеличаване на дозата и продължителността на експозиция, трябва да се използват възможно най-кратката продължителност на лечение и най-ниската ефективна дневна доза. НСПВС, включително СОХ-2 селективните инхибитори, се свързват с повишен риск от сърдечно-съдови 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. Периодично трябва да се оценяват нуждите на пациента от симптоматично лечение и отговорът към терапията, 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 СОХ-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 лекарствени продукти, 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, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (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 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 на лекарствените продукти, изискващи индивидуализиране на титрирането на дозата, поради това че се метаболизират от CYP2D6 (вж. точка 4.5).

#### Бавни CYP2C9 метаболитори

Пациенти, за които е известно, че са бавни CYP2C9 метаболитори, 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, ливачични 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. аписабан, дабигатран и ривароксабан).

#### Помощни вещества

Селебрекс 100 mg и 200 mg капсули съдържа лактоза (съответно 149,7 mg и 49,8 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 целекосиб 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 целекосиб (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 целекосиб 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 целекосиб 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 целекосиб и някой от тези лекарствени продукти бъбречната функция трябва да бъде мониторирана.

#### *Ацетилсалицилова киселина*

Целекосиб може да бъде прилаган 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 разязвяване и други гастроинтестинални усложнения при едновременното приложение на целекосиб и ацетилсалицилова киселина в ниски дози в сравнение със самостоятелното приложение на целекосиб (вж. точка 5.1).

#### Фармакокинетични взаимодействия

##### Ефекти на целекосиб върху други лекарствени продукти

#### *Инхибиране на CYP2D6*

Целекосиб е инхибитор на CYP2D6. Плазмените концентрации на лекарствени продукти, които са субстрати на този ензим, могат да нараснат при едновременно приложение с целекосиб. Примери на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2D6, са антидепресантите (трициклични антидепресанти и селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI)), невролептиците, антиаритмичните лекарствени продукти и т.н. При започване на лечение с целекосиб 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 целекосиб – повишаване на тази доза. Едновременното приложение на целекосиб 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 целекосиб 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 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 два лекарствени продукта 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 площта под кривата концентрация – време (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 взаимодействията 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 взаимодействията са провеждани само при възрастни.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Проучвания при животни (плъхове и зайци) показват репродуктивна токсичност, включваща малформации (вж. точки 4.3 и 5.3). Потискането на синтеза на простагландин може да доведе





неблагоприятно 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 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 при бременни 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 бъде прекратен.

#### Кърмене

Целекоксиб се екскретира в млякото на кърмещи пълхове 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 Селебрекс, 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 Селебрекс, 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 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, **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 пациенти 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, представляващи експозиция при 38 102 пациенти.

**Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции в клинични проучвания с целекоксиб и постмаркетингово наблюдение (предпочитани термини по MedDRA)<sup>1,2</sup>**

Системо- органен клас	Честота на нежеланата лекарствена реакция					
	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ до <1/10)	Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до <1/100)	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до <1/1\ 000)	Много редки (<1/1\ 0000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфекстации		Синузит, инфекция на горните дихателни пътища, фарингит, инфекция на пикочните пътища				
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия	Левкопения, тромбоцитопе ния	Панцитопения <sup>4</sup>	
Нарушения на имунната система		Свръхчувст вителност			Анафилактичен шок <sup>4</sup> , анафилактична реакция <sup>4</sup>	
Нарушения на метаболизма и храненето			Хиперкалием ия			
Психични нарушения		Безсъние	Тревожност, депресия, умора	Състояние на обърканост, халюцина ции <sup>4</sup>		
Нарушения на нервната система		Замайване, хипертонус, главоболие <sup>4</sup>	Инсулт <sup>1</sup> , парестезии, сънливост	Атаксия, дисгеузия	Вътречерепен кръвоизлив (включително фатален вътречерепен кръвоизлив) <sup>4</sup> , асептичен <sup>4</sup> менингит, епилепсия (включително влошаване на съществуваща епилепсия) <sup>4</sup> , агеузия <sup>4</sup> , аносмия <sup>4</sup> .	
Нарушения на очите			Замъглено виждане, конюнктивит <sup>4</sup>	Кръвоизлив в окоото <sup>4</sup>	Ретинална артериална оклузия <sup>4</sup> , ретинална венозна оклузия <sup>4</sup>	



Системо-органен клас	Честота на нежеланата лекарствена реакция					
	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	Много редки (<1/1 0000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на ухото и лабиринта			Шум в ушите, Намаление на слуха <sup>1</sup>			
Сърдечни нарушения		Инфаркт на миокарда <sup>1</sup>	Сърдечна недостатъчност, палпитации, тахикардия	Аритмия <sup>4</sup>		
Съдови нарушения	Хипертония <sup>1</sup> (включително влошаване на съществуваща хипертония)			Белодробен емболизъм <sup>4</sup> , зачервявания <sup>4</sup>	Васкулит <sup>4</sup>	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Ринит, кашлица, диспнея <sup>1</sup>	Бронхоспазъм <sup>4</sup>	Пневмонит <sup>4</sup>		
Стомашно-чревни нарушения		Гадене <sup>4</sup> , болка в корема, диария диспепсия, флатуленция, повръщане <sup>1</sup> дисфагия <sup>1</sup>	Запек, гастрит, стоматит, стомашно-чревно възпаление (включително влошаване на съществуващо стомашно-чревно възпаление), оригване	Стомашно-чревен кръвоизлив <sup>4</sup> , дуоденална язва, стомашна язва, езофагеална язва, язва на червата, голяма язва на червата, чревна перфорация, езофагит, мелена, панкреатит, колит <sup>4</sup>		
Хепатобилиарни нарушения			Абнормна чернодробна функция, увеличение на чернодробните ензими (включително повишени СГОТ и СГПТ)	Хепатит <sup>4</sup>	Чернодробна недостатъчност <sup>4</sup> (понякога фатална или изискваща чернодробна трансплантация), фулминантен хепатит <sup>4</sup> (понякога с фатален изход), чернодробна некроза <sup>4</sup> , холестаза <sup>4</sup> , холестатичен хепатит <sup>4</sup> , жълтеница <sup>4</sup>	



Системо- органичен клас	Честота на нежеланата лекарствена реакция					
	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ до <1/10)	Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до <1/100)	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до <1/1\ 000)	Много редки ( $< 1/1\ 0000$ )	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, сърбеж (включва генерализир ан сърбеж)	Уртикария, екхимози <sup>4</sup>	Ангиоедем <sup>4</sup> , алопеция, фоточувстви- телност	Ексфолиативен дерматит <sup>4</sup> , еритема мултиформе <sup>4</sup> , синдром на Stevens-Johnson <sup>4</sup> , токсична епидермална некролиза <sup>4</sup> , лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) <sup>4</sup> , остра генерализирана екзантематозна пустулоза, булозен дерматит <sup>4</sup>	
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителна та тъкан		Артралгия <sup>4</sup>	Мускулни спазми (крампи на долните крайници)		Миозит <sup>4</sup>	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Увеличение на креатинина в кръвта, увеличение на уреята в кръвта	Остра бъбречна недостатъч- ност <sup>4</sup> , хипонатрие- мия <sup>4</sup>	Тубулоинтерсти- циален нефрит <sup>4</sup> , нефроти- чен синдром <sup>4</sup> , гломерулонефрит с минимални лезии <sup>4</sup>	
Нарушения на възпроизводи- телната система и гърдата				Менструални нарушения <sup>4</sup>		Безплодие (намален фертилитет при жени) <sup>3</sup>
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Грипоподоб- но заболяване, периферни отоци/ задръжка на течности	Оток на лицето, болки в гърдите <sup>4</sup>			
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Нараняване (случайно нараняване)				



Системо- органичен клас	Честота на нежеланата лекарствена реакция					
	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	Много редки (<1/1 0000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
	<p><sup>1</sup> Нежелани 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.</p> <p><sup>2</sup> В допълнение, следните <i>неизвестни досега</i> 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 3 години (APC и PreSAP проучванията):  <b>Чести:</b> ангина пекторис, синдром на раздразненото черво, нефролитиаза, повишен креатинин в кръвта, доброкачествена хиперплазия на простатата, повишено телесно тегло.  <b>Нечести:</b> инфекция с <i>helicobacter</i>, 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.</p> <p><sup>3</sup> Жените, които имат намерение да забременяват, се изключват от всички проучвания. По тази причина оценката за честотата на това събитие, съгласно данните от проучванията, е била неоснователна.</p> <p><sup>4</sup> Честотите са определени на основата на кумулативен мета-анализ със събиране на данни от проучвания, представляващи експозиция при 38 102 пациенти..</p>					

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](http://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 плазмените белтъци.

### 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 COX-2 инхибитор 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 В<sub>2</sub> [ТхВ<sub>2</sub>]).

### 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 простагландини 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 язвите. COX-2 е идентифицирана в тъканта около стомашни язви при човек, но отношението ѝ 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) простациклин, 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 ТхВ<sub>2</sub>. 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 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 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, двойнослепи 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 проучванията ендоскопия с 12-седмична продължителност целекоксиб (100-800 mg дневно) е свързан с значитимо по-нисък риск от гастро-дуоденални 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 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) 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 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 ( $\leq 325$  mg/ден), главно за СС 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 ( $\geq 2$  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 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 и PreSAP проучването. В проучването APC има дозозависимо увеличение в комбинираната крайна цел (оценено), включваща СС 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 СС 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 СС риск с целекоксиб 200 mg два пъти дневно спрямо плацебо. Относителният риск спрямо плацебо за същата комбинирана крайна точка (СС 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% (13/1 070 пациенти) с 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, АРТС) 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±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)	1,06 (0,89; 1,23)





<b>Анализ на модифицираната, подлежаща на лечение група (mITT, на лечение до месец 43)</b>			
	<b>Целекоксиб 100–200 mg два пъти дневно</b>	<b>Ибупрофен 600–800 mg три пъти дневно</b>	<b>Напроксен 375–500 mg два пъти дневно</b>
Брой	8 030	7 990	7 933
Участници със събития	134 (1,7%)	155 (1,9%)	144 (1,8%)
Сравнение по двойки	<b>Целекоксиб спрямо напроксен</b>	<b>Целекоксиб спрямо ибупрофен</b>	<b>Ибупрофен спрямо напроксен</b>
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 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 СОХ-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 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%.

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

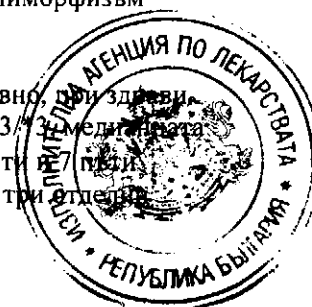
Свързването с плазмените протеини е около 97% при терапевтични плазмени концентрации, като лекарственият продукт не се свързва преференциално с еритроцитите.

### Биотрансформация

Метаболизмът на целекоксиб се осъществява основно чрез цитохром P450 2C9. Три метаболита, неактивни като СОХ-1 или СОХ-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,  $C_{max}$  и AUC<sub>0-24</sub> на целекоксиб, на ден 7, е била приблизително съответно 4 пъти увеличена, при индивиди с генотип CYP2C9\*3/\*3 спрямо други генотипове. В три



проучвания с еднократна доза, включващи общо 5 участници с генотип CYP2C9\*3/\*3, AUC<sub>0-24</sub> 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, цефекоксид трябва да се приема с повишено внимание (вж. точка 4.2).

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

Плазмената концентрация на цефекоксид 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<sub>max</sub> с 53%, а на AUC с 26% за цефекоксид. 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 цефекоксид е противопоказан при тази група пациенти.

Съществува ограничен опит с цефекоксид при пациенти с бъбречно увреждане. Фармакокинетиката на цефекоксид 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

Цефекоксид се елиминира главно чрез метаболизъм. По-малко от 1% от дозата се екскретира в урината в непроменен вид. Разликите в експозицията на цефекоксид между различни пациенти е около десет пъти. Цефекоксид 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 при хората, на базата на стандартните проучвания за токсичност при многократно прилагане, мутагенност или карциногенен потенциал, освен тези, посочени в точка 4.4, 4.6 и 5.1 на кратката характеристика на продукта.

Цефекоксид при перорални дози  $\geq 150$  mg/kg/ден (приблизително 2 пъти над експозицията при хора при доза 200 mg два пъти дневно, измерена с AUC<sub>0-24</sub>) 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, третираны по време на органогенезата. Наблюдавало се е дозозависимо увеличение на диафрагмалните хернии при плъхове, получили цефекоксид при перорални дози  $\geq 30$  mg/kg/ден (около 6 пъти над експозицията при хора, основана на AUC<sub>0-24</sub> при доза 200 mg два пъти дневно) по време на органогенезата. Тези ефекти се очакват след инхибиране на синтеза на простагландини. При плъхове експозицията на цефекоксид по време на ранното ембрионално развитие е довело до пре- и постимплантационни загуби и до намаляване на ембрио-феталната преживяемост.

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



В 2-годишно проучване за токсичност е наблюдавано нарастване на неадrenalната тромбоза при мъжки плъхове при високи дози.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулите от 100 mg съдържат:

Лактоза монохидрат  
Натриев лаурилсулфат  
Повидон К30  
Кроскармелоза натрий  
Магнезиев стеарат

#### *Обвивките на капсулите:*

Желатин  
Титанов диоксид E171  
*Мастилото съдържа:*  
Индигодин E132  
Шеллак  
Пропиленгликол

#### Капсулите от 200 mg съдържат:

Лактоза монохидрат  
Натриев лаурилсулфат  
Повидон К30  
Кроскармелоза натрий  
Магнезиев стеарат

#### *Обвивките на капсулите:*

Желатин  
Титанов диоксид E171  
*Мастилото съдържа:*  
Железен оксид E172  
Шеллак  
Пропиленгликол

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Прозрачни или непрозрачни PVC/алуминиеви блистери.

Селебрекс 100 mg твърди капсули се предлагат в опаковки по 10, 20 и 30 капсули.  
Селебрекс 200 mg твърди капсули се предлагат в опаковки по 2, 5, 10, 20 и 30 капсули.



Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Нидерландия

#### **8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Селебрекс 100 mg твърди капсули: 20020248  
Селебрекс 200 mg твърди капсули: 20020249

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

Дата на първо разрешаване: 18 март 2002 г.  
Дата на последно подновяване: 09 август 2007 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

