

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Algoxib 100 mg capsules, hard
Алгоксиб 100 mg твърди капсули

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. №

20130724

Разрешение №

11-27198/18-11-2013

Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 100 mg целекоксиб.

Помощно вещество с известно действие:

Всяка капсула от 100 mg съдържа 149,75 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Непрозрачна, твърда, желатинова капсула, размер 1, с бяло тяло и капаче. Върху тялото е обозначено 100 в черен цвят. Капсулата е пълна с бял до почти бял гранулиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Симптоматично лечение на остеоартрит, ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит.
- Решението за предписване на селективен COX-2 инхибитор трябва да се основава на оценка на цялостния риск при отделния пациент (вж. точки 4.3 и 4.4).

Алгоксиб е показан за възрастни пациенти.

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 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 увеличение в терапевтичната полза след две седмици.

Ревматоиден артрит: Началната препоръчителна дневна доза е 200 mg, разделени в два приема. При нужда дозата може по-късно да бъде увеличена до 200 mg два пъти дневно.



да бъдат обсъдени други терапевтични възможности, ако няма увеличение в терапевтичната полза след две седмици.

Анкилозиращ спондилит: Препоръчителната дневна доза е 200 mg, взети разделени в два приема. При малък брой пациенти с недостатъчно облекчаване на симптомите, увеличената доза от 400 mg един път дневно или разделени в два приема, може да увеличи ефикасността. Трябва да бъдат обсъдени други терапевтични възможности, ако няма увеличение в терапевтичната полза след две седмици.

Максималната препоръчителна дневна доза е 400 mg при всички показания.

Специални популации:

Пациенти в напреднала 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 напреднала възраст с телесно тегло под 50 kg (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане: При пациенти с установено умерено чернодробно нарушение 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).

Деца: Целекоксиб не е показан за употреба при деца.

Лоши CYP2C9 метаболитатори: Пациенти, за които е известно или се очаква да бъдат лоши CYP2C9 метаболитатори въз основа на определяне на генотипа или анамнеза/предишен опит с други CYP2C9 субстрати, трябва да приемат целекоксиб с повишено внимание, тъй като рискът от дозозависими нежелани реакции се увеличава. При започване на лечение да се има предвид приложение на доза, два пъти по-ниска от най-ниската препоръчителна доза (вж. точка 5.2).

Метод на приложение

Перорално приложение

Целекоксиб може да се приема с или без храна.

4.3 Противопоказания

- Анамнеза за 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 НСПВС, включително COX-2 (циклооксигеназа-2) инхибитори.
- При бременни и жени в детородна възраст, освен ако не използват ефективен метод на контрацепция (вж. точка 4.5). 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 (NYHA II-IV).
- Установена исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест и/или мозъчно-съдова болест.

4.4 Специални предупреждения в предпазни мерки при употреба

При пациенти, лекувани с целекоксиб, са били наблюдавани усложнения на горния гастроинтестинален тракт (перфорации, язви или кръвоизливи), като някои от тях са били фатални. Препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с най-висок риск от развитие на гастроинтестинални усложнения от НСПВС; тези в напреднала възраст, пациенти, употребяващи едновременно което и да е друго НСПВС или ацетилсалицилова киселина или 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 COX-2 инхибитори + ацетилсалицилова киселина спрямо НСПВС + ацетилсалицилова киселина не е демонстрирана в дългосрочни клинични проучвания (вж. точка 5.1).

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

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

Тъй като сърдечно-съдовите рискове на целекоксиб могат да нараснат с дозата и продължителността на експозиция, трябва да се използват възможно най-кратката продължителност на лечение и най-ниската ефективна дневна доза. Нуждите на пациента от симптоматично облекчение и отговорът към лечението трябва да бъдат оценявани периодично, особено при пациенти с остеоартрит (вж. точки 4.2, 4.3, 4.8 и 5.1).

Пациенти със значими рискови фактори за 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).

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

Както всички НСПВС, целекоксиб може да доведе до възникването на новопоявила се хипертония или влошаване на вече съществуваща такава, всяка от които може да доведе до



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.

Компрометирана бъбречна или чернодробна функция и особено сърдечна дисфункция са вероятни при лица в напреднала 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 по-голям риск от бъбречна токсичност, са онези с нарушена бъбречна функция, сърдечна недостатъчност, чернодробна дисфункция, онези приемащи диуретици, АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и пациенти в напреднала възраст. Такива пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечение с целекоксиб.

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

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

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

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

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

Целекоксиб може да замаскира фебрилитет или други прояви на възпаление.

При пациенти на съпътстващо лечение с варфарин са наблюдавани сериозни кръвоизливи. Необходимо е повишено внимание при комбиниране на целекоксиб с варфарин и други перорални антикоагуланти (вж. точка 4.5).

Алгоксиб 100 mg капсули съдържа лактоза (съответно 149,75 mg).

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



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на

Фармакодинамични взаимодействия

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

НСПВС могат да намалят ефекта на диуретици и антихипертензивни лекарствени продукти. Както и при другите НСПВС, рискът от остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима, може да нарасне при някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти, пациенти на диуретично лечение или пациенти в напреднала възраст), когато ACE инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти се комбинират с НСПВС, включително целекоксиб. Ето защо комбинацията трябва да се прилага с внимание, особено при пациенти в напреднала 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 и 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.

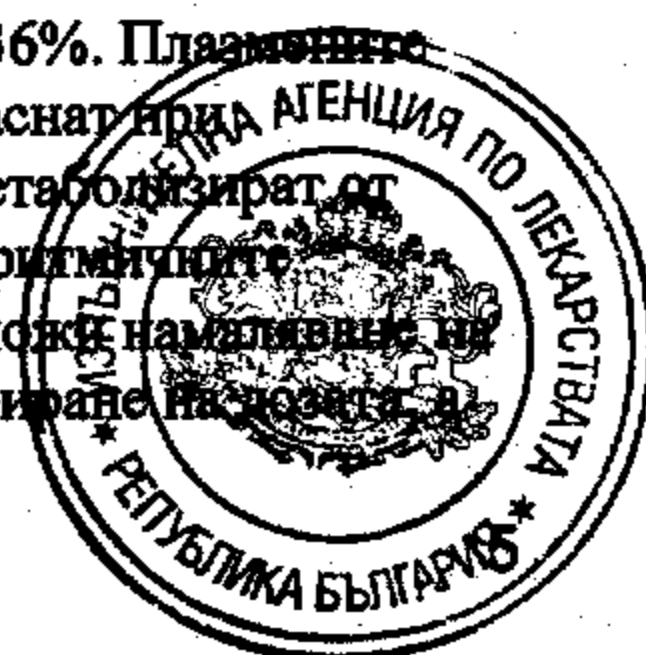
Предполага се, че едновременното приложение на НСПВС и циклоспорин или такролимус увеличава нефротоксичния ефект на циклоспорин и такролимус. При комбиниране на целекоксиб и някое от тези лекарства бъбречната функция трябва да бъде мониторирана.

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 гастроинтестинално 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 лекарства

Целекоксиб е инхибитор на CYP2D6. По време на лечение с целекоксиб плазмените концентрации на субстрата на CYP2D6 декстрометорфан са нараснали до 136%. Плазмените концентрации на лекарства, които са субстрати на този ензим, могат да нараснат при едновременното приложение с целекоксиб. Примери на лекарства, които се метаболизират от CYP2D6, са антидепресантите (трициклици и SSRI), невролептиците, антиаритмичните средства 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.



при спиране на лечението с целекоксиб -повишаване на тази доза.

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.

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

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

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.

При здрави индивиди едновременното приложение на целекоксиб 200 mg два пъти дневно и 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 мониторирани при включване или изключване на целекоксиб.

Ефекти на други лекарства върху целекоксиб

При лица, които са лоши CYP2C9 метаболизатори и демонстрират увеличена системна експозиция на целекоксиб, съпътстващо лечение с CYP2C9 инхибитори 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 лоши CYP2C9 метаболизатори (вж. точки 4.2 и 5.2).

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 понижаване на плазмените концентрации на целекоксиб.

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват клинични данни за експозиция на целекоксиб по време на бременност. Проучвания при животни (плъхове и зайци) показват репродуктивна токсичност, включително малформации (вж. точки 4.3 и 5.3). Потенциалният риск по време на бременност при хора е неизвестен, но не може да бъде изключен. Целекоксиб, както и другите лекарства, потискат синтеза на простагландин, може да предизвика родова слабост и преждевременно затваряне на дуктус артериозус през последния триместър. Целекоксиб е противопоказан при бременност 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 екскреция на целекоксиб в много ниски концентрации в кърмата. Жени, приемащи целекоксиб, не трябва да кърмят.

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 системно-органни 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 сравнително лекарство, приблизително 7 400 пациенти с артрит са лекувани с целекоксиб в дневни дози до 800 mg, включително приблизително 2 300 пациенти, лекувани за период от 1 година или повече. Нежеланите реакции наблюдавани при лечение с целекоксиб в тези допълнителни проучвания, отговарят на тези, при пациенти с остеоартрит и ревматоиден артрит, изброени в Таблица 1.
- Нежелани реакции, съобщени с честота по-голяма отколкото при плацебо за участници, лекувани с целекоксиб 400 mg дневно в дългосрочни проучвания за превенция на полипи с продължителност до 3 години (APC и 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). Тъй като не всички нежелани лекарствени реакции са докладвани до притежателя на разрешението за употреба и включени в базата данни за безопасност, честотата на тези реакции не може да бъде достоверно определена.

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

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

MedDRA системно-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	чести	Синузит, инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища
Нарушения на кръвта и лимфната система	нечести	Анемия
	редки	Левкопения, тромбоцитопения
	с неизвестна честота ³	Панцитопения



MedDRA системно-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	чести	Влошена алергия
	с неизвестна честота ³	Сериозни алергични реакции, Анафилактичен шок, анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето	нечести	Хиперкалиемия
Психични нарушения	чести	Безсъние
	нечести	Тревожност, депресия, умора
	редки	Объркване
	с неизвестна честота ³	Халюцинации
Нарушения на нервната система	чести	Замайване, хипертония
	нечести	Парестезии, сънливост, церебрален инфаркт ¹
	редки	Атаксия, промени във вкуса
	с неизвестна честота ³	Главоболие, влошена епилепсия, асептичен менингит, агеузия, аносмия, фатален вътречерепен кръвоизлив
Нарушения на очите	нечести	Замъглено виждане
	с неизвестна честота ³	Конюнктивит, кръвоизлив в окото, ретинална артериална или венозна оклузия
Нарушения на ухото и лабиринта	нечести	Шум в ушите, намален слух ¹
Сърдечни нарушения	чести	Миокарден инфаркт ¹
	нечести	Сърдечна недостатъчност, палпитации, тахикардия
	с неизвестна честота ³	Аритмия
Съдови нарушения	много чести	Хипертония ¹
	нечести	Влошена хипертония
	с неизвестна честота ³	Зачервявания, васкулит, белодробен емболизъм
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	чести	Фарингит, ринит, кашлица, диспнея ¹
	с неизвестна честота ³	Бронхоспазъм
Стомашно-чревни нарушения	чести	Болка в корема, диария, диспепсия, флатуленция, повръщане ¹ , дисфагия ¹
	нечести	Запек, оригване, гастрит, стоматит, влошаване на стомашно-чревно възпаление
	редки	дуоденална, гастро-езофагеална, тънкочревна и дебелочревна язва, тънкочревна перфорация, езофагит, мелена, панкреатит
	с неизвестна честота ³	Гадене, стомашно-чревен кръвоизлив, колит, влошен колит



MedDRA системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Хепатобилиарни нарушения	нечести	Абнормна чернодробна функция, повишени стойности на SGOT и SGPT
	редки	Увеличение на чернодробните ензими
	с неизвестна честота ³	Чернодробна недостатъчност (понякога фатална или изискваща чернодробна трансплантация), фулминантен хепатит (понякога с фатален изход), чернодробна некроза, хепатит, жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести	Обрив, сърбеж
	нечести	Уртикария
	редки	Алоpecia, фоточувствителност
	с неизвестна честота ³	Екхимози, булезен обрив, ексфолиативен дерматит, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) или синдром на свръхчувствителност, ангиоедем, остра генерализирана екзантематозна пустулоза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	нечести	Крампи на долните крайници
	с неизвестна честота ³	Артралгия, миозит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	нечести	Увеличен креатинин, увеличена урея
	с неизвестна честота ³	Остра бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит, хипонатриемия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	с неизвестна честота ³	Неуточнено менструално нарушение
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	чести	Грипоподобни симптоми, периферни отоци/ задържане на течности
	с неизвестна честота ³	Болка в гърдите

¹ Нежелани лекарствени реакции, 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). Описаните по-горе нежелани лекарствени реакции от проучванията за превенция на полипите са само тези, които вече са познати от постмаркетинговия опит или са настъпили с по-голяма честота отколкото в проучвания при артрит.

² В допълнение, следните *неизвестни досега* нежелани реакции настъпили в проучвания за превенция на полипи, които включват пациенти, лекувани с целекоксиб 400 mg дневно в две клинични проучвания за период до 3 години (APC и PreSAP проучванията): Чести: ангина пекторис, синдром на раздразненото черво, нефролитиаза, повишен креатинин в кръвта, доброкачествена хиперплазия на простатата, повишено телесно тегло. Нечести: инфекция с хеликобактер, херпес зостер, еризипел, бронхопневмония, лабиринтит, гингивит, лимфом,



плаващи мътнини в стъкловидното тяло, конюнктивален кръвоизлив, дълбока венозна тромбоза, дисфония, хемороидален кръвоизлив, ускорена перисталтика, язви в устата, алергичен дерматит, ганглион, никтурия, вагинален кръвоизлив, чувствителност на гърдите, фрактура на долен крайник, повишен натрий в кръвта.

³ Нежелани лекарствени реакции, докладвани като спонтанни съобщения до базата данни за проследяване на лекарствената безопасност, за период, в който приблизително > 70 милиона пациенти са се лекували с целекоксиб (различни дози, продължителност и показания). В резултат на това, честотата на тези реакции не може да бъде достоверно определена. Нежеланите лекарствени реакции изброени от постмаркетинговото проследяване са само онези, които не са вече изброени по време на проучванията при артрит или проучванията при превенция на полипите.

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 1000 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.: + 359 2 890 34 17, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

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

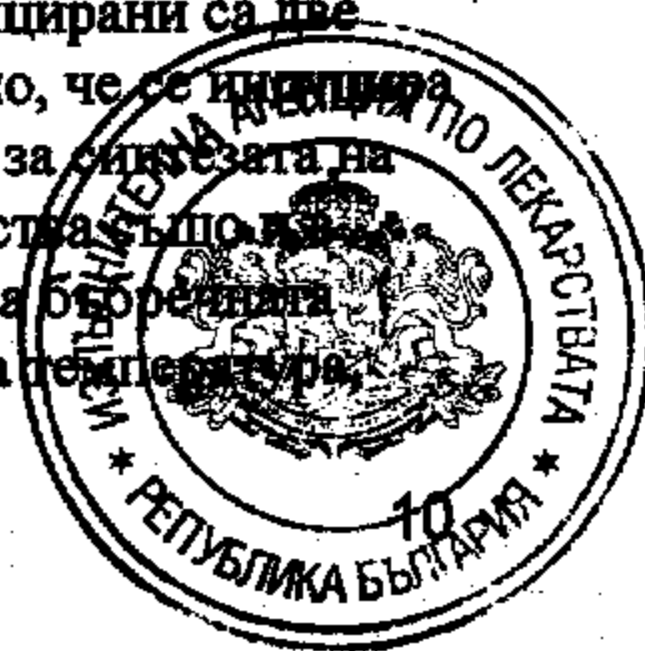
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

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 [TxB2]).

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 синтеза на простагландини, медиатори на болката, възпалението и фебрилитета. COX-2 участва в регулацията на 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 инхибитори и НСПВС и селективните COX-2 инхибитори може да е от клинично значение при пациенти с повишен риск от тромбоемболизъм. Селективните COX-2 инхибитори намаляват образуването на системен (и по тази причина, вероятно, ендотелен) простагландин, без да засягат тромбоцитния тромбоксан.

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

След прилагане на високи дози целекоксиб се наблюдава дозозависим ефект върху образуването на TxV_2 . При здрави индивиди, обаче, в малки проучвания с многократен прием на 600 mg два пъти дневно (три пъти по-висока от най-високата препоръчителна доза) целекоксиб не е имал ефект върху тромбоцитната агрегация и времето на кървене в сравнение с плацебо.

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 ОА 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 РА. Целекоксиб в дневна доза от 200 - 400 mg води до 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 един път дневно, 200 mg два пъти дневно и 400 mg един път дневно, е показал значимо подобрене на болката, общата активност на заболяването и функцията при анкилозиращ спондилит.

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

В проспективно дългосрочно проучване за безопасност (проучване CLASS, продължителност от 6 до 15 месеца) 5 800 пациенти с ОА и 2 200 пациенти с РА са получавали целекоксиб 400 mg два пъти дневно (съответно 4 и 2 пъти по-голяма от препоръчаната при ОА и РА доза), ибупрофен 800 mg три пъти дневно или диклофенак 75 mg два пъти дневно (терапевтични дози за последните два продукта). Двадесет и два процента от включените пациенти са вземали едновременно ниска доза ацетилсалицилова киселина (325 mg/day), главно за сърдечносъдова профилактика. По отношение на първичната крайна цел усложнени язви (определени като гастроинтестинално кървене, перфорация или обструкция) целекоксиб не е бил значително 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 ≥ 60 години или с анамнеза за гастродуоденални 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, $p=0,001$). 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 (*Adenoma Prevention with Celecoxib*) и PreSAP проучването (*Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps*). 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.

Двините от трето дългосрочно проучване ADAPT (*Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial*) не показват значимо увеличение на сърдечно-съдовия риск с целекоксиб 200 mg два пъти дневно спрямо плацебо. Относителният риск спрямо плацебо за същата комбинирана крайна точка (сърдечно-съдова смърт, МИ, инсулт) е бил 1,14 (95% CI 0,6- 2,2) 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.



5.2 Фармакокинетични свойства

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 с около 1 час.

Целекоксиб се елиминира главно чрез метаболизъм. По-малко от 1% от дозата се екскретира в урината в непроменен вид. Разликите в експозицията на целекоксиб между различните пациенти е около 10 пъти. Целекоксиб има дозо- и времезависима фармакокинетика в терапевтичния дозов интервал. Свързването с плазмените протеини е около 97% при терапевтични плазмени концентрации, като лекарството не се свързва преференциално с еритроцити. Времето на полуживот е 8-12 часа. Равновесните плазмени концентрации се достигат в рамките на 5-дневно лечение. Фармакологичната активност е на изходното лекарство. Основните метаболити в кръвообращението нямат установима COX-1 или COX-2 активност.

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

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

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

Пациенти, за които е известно или се предполага, че са бавни CYP2C9 метаболитатори въз основа на анамнеза/предшшен 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 напреднала 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 бъбречна недостатъчност. Фармакокинетиката на целекоксиб не е проучена при пациенти с бъбречно увреждане, но е малко вероятно да е значително променена при тези пациенти. Ето защо, при лечение на пациенти с бъбречна



увреждане се препоръчва повишено внимание. Тежкото бъбречно увреждане е противопоказание.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Конвенционалните проучвания за ембрио-фетална токсичност са показали дозозависима поява на диафрагмална херния при фетуси на плъх и на сърдечно-съдови малформации при заешки фетуси при системни експозиции на свободно лекарство, приблизително 5 пъти (плъхове) и 3 пъти (зайци) по-високи от тези, постигнати при приложение на максималната препоръчителна дневна доза при човек (400 mg). Диафрагмална херния е била наблюдавана и в едно проучване за пери-постнаталната токсичност при плъхове, което е включвало експозиция в периода на органогенезата. В последното цитирано проучване изчислената граница за най-ниската системна експозиция, на фона на която тази аномалия е настъпила само при едно животно, съответства на 3 пъти по-голяма от препоръчителната дневна доза при човек.

При животни експозицията на целекосиб в ранната ембрионална фаза е довела до предимплантационни и следимплантационни загуби. Тези ефекти са очаквани след инхибиране на простагландиновата синтеза.

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

В конвенционални проучвания за генотоксичност или карциногенност не са били наблюдавани особени рискове за човека освен тези, упоменати в други точки на кратката характеристика на продукта. В двугодишно проучване за токсичност е било наблюдавано нарастване на неадrenalната тромбоза при мъжки плъхове при високи дози.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Повидон 40
Кроскармелоза натрий
Натриев докузат
Магнезиев стеарат

тяло и капаче:

Титанов диоксид (E171)
Желатин

мастилото за обозначаване – шеллак, пропиленгликол, амоняк, концентриран разтвор (E527), калиев хидроксид, черен железен оксид (E172),

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение



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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

Размер на опаковките:

10, 20, 30, 40, 50, 60 и 100 капсули

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

