

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кокси 200 mg твърди капсули
Coxi 200 mg capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 200 mg целекоксиб (*celecoxib*).
Помощно(и) вещество(а) с известно действие: лактоза (всяка капсула съдържа съответно 33,80 mg лактоза монохидрат; вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Бели, твърди желатинови капсули, размер 2, съдържащи бял до почти бял прах, с бели, непрозрачни тяло и капаче. С маркировка „С6“ на жълта ивица върху капачето и „200 mg“ на жълта ивица на тялото на капсулата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Кокси е показан за 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).

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 използва възможно най-кратката продължителност на лечение и най-ниската ефективна дневна доза. Нуждите на пациента от симптоматично облекчение и отговорът към лечението трябва да бъдат преоценявани периодично, особено при пациенти с остеоартрит (вж. точки 4.3, 4.4, 4.8 и 5.1).

Остеоартрит

Обичайната препоръчителна дневна доза е 200 mg, взети веднъж дневно или разделени в два приема. При някои пациенти с недостатъчно облекчаване на симптомите, 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 обсъдени и други терапевтични възможности, ако няма нарастване на терапевтичната полза след две седмици лечение.

| | |
|--|--------------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА | |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 | |
| Към Рез. № | 20190212 |
| Разрешение № | 65453 / 13-05-2024 |
| BG/MA/MP - | / |
| Одобрение № | / |



Анкилозирац 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 (> 65 години)

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

Педиатрична популация

Целекоксиб не е показан за употреба при деца.

Бавни CYP2C9 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

Кокси може да бъде приеман със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Известна свръхчувствителност към сулфонамиди.
- Активна пептична язва или кървене от гастроинтестиналния тракт (ГИ).
- 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 за контрацепция (вж. точка 4.6). Установено е, че целекоксиб предизвиква малформации при двата експериментални животински вида (вж. точки 4.6 и 5.3). Потенциалният риск при човека по време на бременност е неизвестен, но не може да бъде изключен.
- Кърмене (вж. точки 4.6 и 5.3).



- Тежко нарушение на чернодробната функция (серумен албумин < 25 g/l или индекс на Child-Pugh > 10).
- Пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min.
- Възпалително чревно заболяване.
- Застойна сърдечна недостатъчност (II-IV клас по NYHA).
- Установена исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест и/или мозъчно-съдова болест.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Гастроинтестинални ефекти (ГИ)

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

При едновременно лечение с ацетилсалицилова киселина (дори и в ниски дози) и целекоксиб съществува допълнително повишен риск от гастроинтестинални нежелани реакции за целекоксиб (гастроинтестинални улцерации или други гастроинтестинални усложнения).

Значима разлика в гастроинтестиналната безопасност между селективни COX-2 инхибитори + ацетилсалицилова киселина спрямо НСПВС + ацетилсалицилова киселина не е демонстрирана в дългосрочни клинични проучвания (вж. точка 5.1).

Едновременна употреба с НСПВС

Едновременната употреба на целекоксиб с не-аспиринови НСПВС трябва да се избягва.

Сърдечно-съдови ефекти

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

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

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

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

Задръжка на течности и отоци

Както и при други лекарства, инхибиращи простагландиновата синтеза при пациенти, приемащи целекоксиб, е възможна задръжка на течности и поява на отоци. Следователно, целекоксиб трябва да бъде използван с повишено внимание при пациенти с анамнеза за



сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция или хипертония и при пациенти с предшестващи отоци с различен произход, тъй като простагландиновата инхибиция може да доведе до влошаване на бъбречната функция и задръжка на течности. Необходимо е повишено внимание и при пациенти, провеждащи диуретично лечение или с повишен риск от хиповолемия.

Хипертония

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

Ефекти върху чернодробната и бъбречна функция

Компрометирана бъбречна или чернодробна функция и особено сърдечна дисфункция са по-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, 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 CYP

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 бавни CYP2C9 метаболизатори, 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 кожни 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 спрян при първата поява на кожен обрив, лигавични лезии или всяка друга проява на свръхчувствителност.

Общи ефекти

Целекоксиб може да замаскира фебрилитет или други прояви на възпаление.

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).

Кокси 200 mg капсули съдържа 33,80 mg лактоза. 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

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

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 старческа възраст), когато ACE инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти се комбинират с НСПВС, включително целекоксиб (вж. точка 4.4). Ето защо комбинацията трябва да се прилага с внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да се има предвид проследяване на бъбречната функция след започване на съпътстващата терапия и периодически след това.

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

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 с 136%. Плазмените концентрации на лекарства, които са субстрати на този ензим, могат да нараснат при едновременно приложение с целекоксиб. Примери на лекарства, които се метаболизират от CYP2D6, са антидепресантите (трициклични антидепресанти (или трициклици) и селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (СИОЗС)), невролептиците, антиаритмичните лекарства и т.н. При започване на лечение с целекоксиб е възможно да се наложи намаляване на дозата на CYP2D6 субстратите, при които е необходимо индивидуално титриране на дозата, а при спиране на лечението с целекоксиб - повишаване на тази доза.

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 с литий 450 mg два пъти дневно е довело до средно нарастване на C_{max} с 16%, а на AUC с 18% за лития. Следователно, пациенти, провеждащи лечение с литий, трябва да бъдат внимателно проследявани при включване или изключване на целекоксиб.

Ефекти на други лекарства върху целекоксиб

При пациенти, които са бавни 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 бавни 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 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, включително малформации (вж. точки 4.3 и 5.3). Потискането на синтеза на простагландин може неблагоприятно да повлияе бременността. Данни от епидемиологични проучвания предполагат повишен риск от спонтанен аборт след употреба на инхибитори на синтеза на простагландини в началото на бременността. Потенциалният риск по време на бременност при хора е неизвестен, но не може да бъде изключен. Целекоксиб, както и другите лекарства, потискащи синтеза на простагландини, може да предизвика родова слабост и преждевременно затваряне на дуктус артериозус през последния триместър. Целекоксиб е противопоказан при бременни и при жени, които могат да забременеят (вж. точки 4.3 и 4.4). При забременяване по време на лечение, приемът на целекоксиб трябва да бъде прекратен.

Кърмене

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

Фертилитет

На основата на механизма на действие употребата на НСПВС, включително целекоксиб, може да забави или предотврати разкъсването на яйчниковия фоликул, което се свързва с обратимо безплодие при някои жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациенти, които усещат замаяност, световъртеж или сънливост, докато приемат целекоксиб, трябва да избягват да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

- Нежелани реакции, докладвани при пациенти с остеоартрит и пациенти с ревматоиден артрит, 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 (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). 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 постмаркетингово наблюдение (предпочитани термини по MedDRA)^{1,2}

| 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 (<1/10 000) | С неизвестна честота (постмаркетингово наблюдение) |
| Инфекции и инфестации | | Синузит, инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища | | | | |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | | Анемия | Левкопения, тромбоцитопения | Панцитопения ⁴ | |
| Нарушения на имунната система | | Влошаване на съществуваща алергия, (свръхчувствителност) | | | Анафилактичен шок ⁴ , анафилаксия ⁴ , (анафилактична реакция) | |
| Нарушения на метаболизма и храненето | | | Хиперкалиемия | | | |
| Психични нарушения | | Безсъние | Тревожност, депресия, умора | Объркване (състояние на обърканост), халюцинации ⁴ | | |



| | | | | | |
|--|--|---|--|---|--|
| Нарушения на нервната система | | Замайване, хипертония, главоболие* | Инсулт ¹ , парестезии, сънливост | Атаксия, промени във вкуса | Фатален вътречерепен кръвоизлив ⁴ , асептичен ⁴ менингит, влошаване на съществуваща епилепсия ⁴ , агеузия ⁴ , аносмия ⁴ . |
| Нарушения на очите | | | Замъглено виждане, конюнктивит ⁴ | Кръвоизлив в окото ⁴ | Ретинална артериална оклузия ⁴ , ретинална венозна оклузия |
| Нарушения на ухото и лабиринта | | | Шум в ушите, Намаление на слуха ¹ | | |
| Сърдечни нарушения | | Инфаркт на миокарда ¹ | Сърдечна недостатъчност, палпитации, тахикардия | Аритмия ⁴ | |
| Съдови нарушения | Хипертония ¹ (включително влошаване на съществуваща хипертония) | | | Белодробен емболизъм ⁴ , зачервявания ⁴ | Васкулит ⁴ |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | Фарингит, ринит, кашляне (кашлица), диспнея ¹ | Бронхоспазъм ⁴ | | |
| Стомашно-чревни нарушения | | Гадене ⁴ , болка в корема, диария диспепсия, флатуленция, повръщане ¹ дисфагия ¹ | Запек, гастрит, стоматит, влошаване на съществуващо стомашно-чревно възпаление, оригване | Стомашно-чревен кръвоизлив ⁴ , дуоденално стомашно езофагеално тънкочревно и дебелочревно разязвяване, тънкочревна перфорация, езофагит, мелена, панкреатит, колит/обострен колит ⁴ | |



| | | | | | | |
|---|--|---|--|---|---|--|
| Хепатобили-
арни
нарушения | | | Абнормна
чернодробна
функция,
увеличение на
чернодробните
ензими
(включително
повишени
СГОТ и СГПТ) ¹ | Хепатит ⁴ | Чернодробна
недостатъч-
ност ⁴
(понякога
фатална или
изискваща
чернодробна
транспланта
ция),
фулминантен
хепатит ⁴
(някои с
фатален
изход),
чернодробна
некроза ⁴ , холе
стаза ⁴ ,
холестатичен
хепатит ⁴ ,
жълтеница ⁴ | |
| Нарушения
на кожата и
подкожната
тъкан | | Обрив,
сърбеж
(включва
генерализи-
ран
сърбеж) | Уртикария,
екхимози ⁴ | Ангиедем ⁴ ,
алопеция,
фоточувстви-
телност | Ексфолиати-
вен
дерматит ⁴ ,
еритема
мултиформе ⁴ ,
синдром на
Stevens-John-
son ⁴ , токсична
епидермална
некролиза ⁴ ,
лекарствен
обрив с
еозинофилия
и системни
симптоми
(DRESS) или
синдром на
свръхчувств
ителност ⁴ ,
остра
генерализира
на
екзантематоз
на пустулоза
(AGEP) ⁴ ,
булозен
обрив ⁴
(булозен
дерматит) | |



| | | | | | | |
|---|--|---|--|---|--|--|
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | | Артралгия ⁴ | Крампи на долните крайници | | Миозит ⁴ | |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | | Увеличение на креатинина, увеличение на уреята | Остра бъбречна недостатъчност ⁴ , хипонатриемия ⁴ | Интерстициален нефрит ⁴ , нефротичен синдром, болест на минималните изменения | |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | | | | Неуточнени менструални нарушения ⁴ | | Намален фертилитет при жени ³ |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | | Грипоподобни симптоми (грипоподобно заболяване), периферни отоци/задръжка на течности | Оток на лицето, болки в гърдите ⁴ | | | |
| Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции | | Случайно нараняване (травма) | | | | |



| | |
|--|---|
| | <p>¹ Нежелани лекарствени реакции, настъпили в проучвания за превенция на полипи, 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>² 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):</p> <p>Чести: ангина пекторис, синдром на раздразненото черво, нефролитиаза, повишен креатинин в кръвта, доброкачествена хиперплазия на простатата, повишено телесно тегло. Нечести: 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>³ 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>⁴ 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 национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма клиничен опит с предозиране. Еднократни дози до 1 200 mg и многократни дози до 1 200 mg два пъти дневно са прилагани при здрави индивиди в продължение на девет дни без клинично значими нежелани реакции. В случай на подозирано предозиране трябва да бъдат осигурени съответни поддържащи мерки, напр. отстраняване на стомашното съдържимо, клинично наблюдение и при необходимост прилагане на симптоматично лечение. Малко вероятно е диализата да се окаже ефикасен метод за отстраняване на лекарствения продукт, поради високата степен на свързване с 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 инхибитор на циклооксигеназа-2 (COX-2) в рамките на клиничните дози (200-400 mg дневно). В този дозов интервал при здрави доброволци не се наблюдава статистически значима инхибиция на COX-1 (оценена като *ex vivo* инхибиране на образуването на тромбоксан B₂ [TxV₂]).

Фармакодинамични ефекти

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

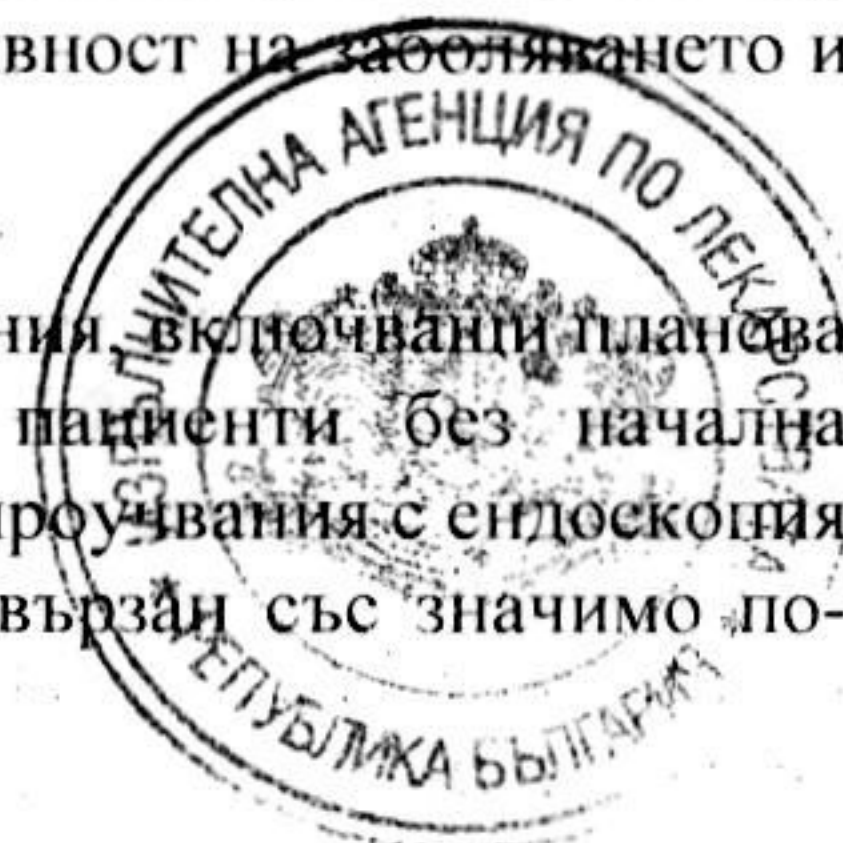
Разликата в антиагрегантната активност между някои COX-1 инхибитори НСПВС и селективните COX-2 инхибитори може да е от клинично значение при пациенти с повишен риск от тромбоемболизъм. Селективните COX-2 инхибитори намаляват образуването на системен (и по тази причина, вероятно, ендотелен) простагландин, без да засягат тромбоцитния тромбоксан. Целекоксиб представлява диарил-заместен пиразол, химически сходен с други неариламинови сулфонамиди (напр. тиазиди, фуросемид), но се различава от ариламиновите сулфонамиди (напр. сулфаметоксизол и други сулфонамидни антибиотици).

След прилагане на високи дози целекоксиб се наблюдава дозозависим ефект върху образуването на TxV₂. При здрави индивиди обаче, в малки проучвания с многократен прием на 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 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 е показал облекчаване на болката в рамките на 24 часа от началото на лечението. Целекоксиб е оценен за симптоматично лечение на анкилозиращ спондилит при 896 пациенти в плацебо- и активно контролирани проучвания с продължителност до 12 седмици. В тези проучвания целекоксиб в дози от 100 mg два пъти дневно и 200 mg веднъж дневно, 200 mg два пъти дневно и 400 mg веднъж дневно, е показал значимо подобрене на болката, общата активност на заболяването и функцията при анкилозиращ спондилит.

Проведени са пет рандомизирани, двойно-слепи контролирани проучвания, включващи плацебо горна гастроинтестинална ендоскопия при приблизително 4 500 пациенти без начална улцерация (доза на целекоксиб от 50 mg до 400 mg два пъти дневно). В проучвания с ендоскопия с 12-седмична продължителност целекоксиб (100-800 mg дневно) е свързан със значимо по-



нисък риск от 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.

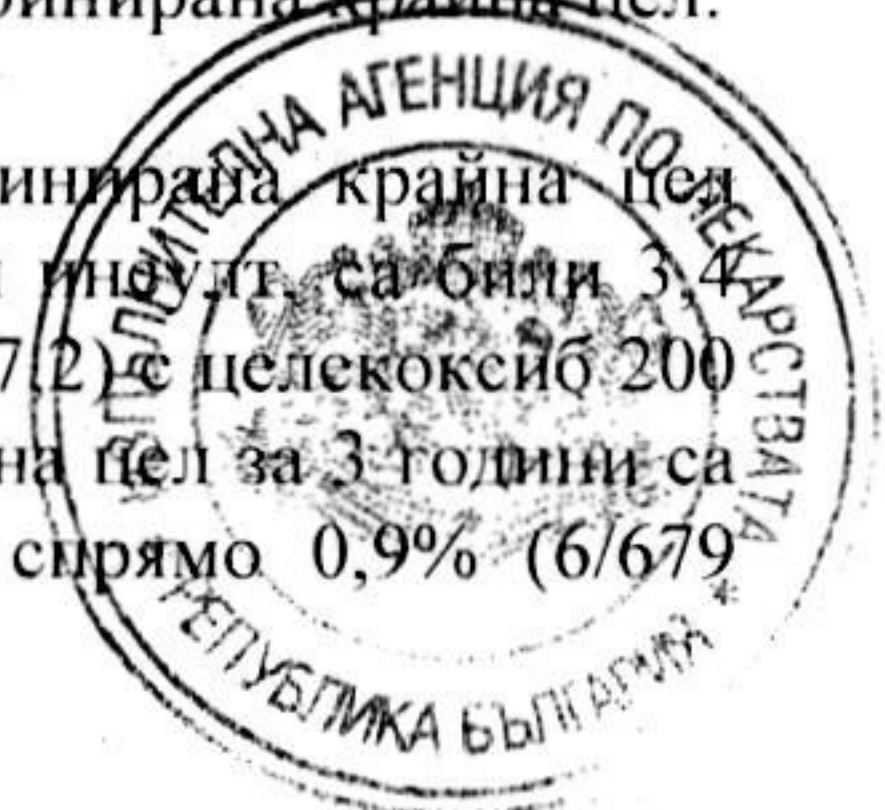
В проспективно дългосрочно проучване за безопасност (проучването CLASS, с продължителност от 6 до 15 месеца) 5 800 пациенти с ОА и 2 200 пациенти с РА са получавали целекоксиб 400 mg два пъти дневно (съответно 4 и 2 пъти по-голяма от препоръчаната при ОА и РА доза), ибупрофен 800 mg три пъти дневно или 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/ден), главно за сърдечно-съдова профилактика. По отношение на първичната крайна цел усложнени язви (определен като гастро-интестинално кървене, перфорация или обструкция) целекоксиб не е бил сигнификантно различен от ибупрофен или диклофенак, взети поотделно. Също така за комбинираната група НСПВС не е имало статистически значима разлика за усложнените язви (относителен риск 0,77, 95% CI 0,41-1,46 на базата на целия период на проучване). По отношение на комбинираната крайна цел усложнени и симптоматични язви, честотата е била сигнификантно по-ниска в групата пациенти, лекувани с целекоксиб, отколкото при тези, лекувани с НСПВС, относителен риск 0,66, 95% CI 0,45-0,97, но не и между целекоксиб и диклофенак. Пациентите на целекоксиб и съпътстващи ниски дози ацетилсалицилова киселина са имали 4 пъти по-висока честота на усложнени язви в сравнение с тези на монотерапия с целекоксиб. Честотата на клинично значимите понижения на хемоглобина (>2 g/dl), потвърдени с повторно изследване, е била сигнификантно по-ниска при пациенти на целекоксиб в сравнение с групата на НСПВС, относителен риск 0,29, 95% CI 0,17-0,48. Честотата на това усложнение при лечение с целекоксиб е била сигнификантно по-ниска независимо от това дали пациентите са вземали или не и ацетилсалицилова киселина.

В проспективно рандомизирано 24-седмично проучване за безопасност при пациенти на възраст на/над 60 години или с анамнеза за гастро-дуоденални язви (приемалите ацетилсалицилова киселина се изключват), пациентите с понижени хемоглобин (≥ 2 g/dl) и/или хематокрит ($\geq 10\%$) от стомашно-чревен произход и лекувани с целекоксиб 200 mg два пъти дневно (N=2 238) са по-малко в сравнение с пациентите, лекувани с диклофенак SR 75 mg два пъти дневно и омепразол 20 mg веднъж дневно (N=2 246) (0,2% срещу 1,1% за тези с установен стомашно-чревен произход, $p=0,004$; 0,4% срещу 2,4% за тези с предполагаем стомашно-чревен произход, $p=0,0001$). Честотата на клинично изявиени стомашно-чревни усложнения като перфорация, обструкция или хеморагия са много ниски, без различия между лекуваните групи (4-5 за група).

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

Проведени са две проучвания с целекоксиб при пациенти със спорадични аденоматозни полипи, а именно APC проучването (*Adenoma Prevention with Celecoxib*) и PreSAP проучването (*Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps*). В проучването APC има дозозависимо увеличение 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 комбинираната крайна цел (оценени), включваща сърдечно-съдова смърт, инфаркт на миокарда или инсулт, са били 3,4 (95% CI 1,4 - 8,5) с целекоксиб 400 mg два пъти дневно и 2,8 (95% CI 1,1- 7,2) с целекоксиб 200 mg два пъти дневно. Кумулативните стойности за тази комбинирана крайна цел за 3 години са били 3,0% (20/671 участници) и 2,5% (17/685 участници) съответно, спрямо 0,9% (6/679



участници) за плацебо. Увеличенията за двете групи дози целекоксиб спрямо плацебо са се дължали главно на увеличена честота на инфаркт на миокарда.

В проучването PreSAP, относителният риск спрямо плацебо за същата комбинирана крайна цел (оценен) е бил 1,2 (95% CI 0,6 - 2,4) с целекоксиб 400 mg веднъж дневно спрямо плацебо.

Кумулативната честота на тази комбинирана крайна цел за 3 години е била 2,3% (21/933 участници) и 1,9% (12/628 участници) съответно. Честотата на инфаркт на миокарда (оценена) е била 1,0% (9/933 участници) с целекоксиб 400 mg веднъж дневно и 0,6% (4/628 участници) с плацебо.

Данните от трето дългосрочно проучване 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 0,61 - 2,12) 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

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 с около 1 час.

Разпределение

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

Биотрансформация

Метаболизмът на целекоксиб се осъществява основно чрез цитохром P450 2C9. Три метаболита, неактивни като COX-1 или COX-2 инхибитори, са идентифицирани в човешката плазма, а именно първичен алкохол, съответната карбоксилна киселина и нейния глюкоронид.

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 за 24 часа на целекоксиб, на ден 7, е била приблизително съответно 4 пъти и 7 пъти увеличена, при индивиди с генотип CYP2C9*3/*3 спрямо други генотипове. В три отделни проучвания с еднократна доза, включващи общо 5 участници с генотип CYP2C9*3/*3, AUC за 24 часа при еднократна доза е приблизително 3 пъти увеличена спрямо тази при нормалните метаболитатори. Установено е, че честотата на хомозиготния *3/*3 генотип е 0,31,0% сред различни етнически групи.

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

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

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

В сравнение с лица с нормална чернодробна функция, пациентите с леко чернодробно увреждане са имали средно увеличение на C_{max} с 53%, а на AUC с 26% за целекоксиб.



Съответните стойности при пациенти с умерено чернодробно увреждане са били съответно 41% и 146%. Метаболитният капацитет при пациенти с леко до умерено увреждане съответства най-добре на стойностите на албумина. При пациенти с умерено чернодробно увреждане (със серумен албумин 25-35 g/l) лечението трябва да бъде започнато с половината от препоръчителната доза. При пациенти с тежко чернодробно увреждане (серумен албумин <25 g/l) не са правени проучвания и целекоксиб е противопоказан при тази група пациенти.

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

Елиминиране

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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 хора (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 хора.

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

Целекоксиб 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

Кокси 200 mg твърди капсули съдържа:

Лактоза монохидрат
Хидроксипропилцелулоза
Кросповидон
Повидон
Натриев лаурилсулфат
Магнезиев стеарат



Обвивките на капсулите съдържат:

Титанов диоксид E171
Желатин
Натриев лаурилсулфат

Мастилото съдържа:

Шеллак
Безводен алкохол
Изопропилов алкохол
Бутилов алкохол
Пропиленгликол
Концентриран разтвор на амоняк
Жълт железен оксид E172

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Не се изискват специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVdC-Al блистери с по 10 капсули, поставени в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ФАРМАКОНС АД
бул. „Пейо К. Яворов“ №44, ет.1
София 1164
България

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20190212

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

Дата на първа разрешаване: 02 октомври 2019
Дата на последно подновяване:



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари 2024

