

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПОЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20140179
Разрешение №	BG/MH/MK-50618
Датум на издаване	01-06-2020

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дефинакс 200 mg твърди капсули
Definax 200 mg capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Дефинакс 200 mg твърди капсули

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

Помощно вещество с известно действие:

Всяка капсула Дефинакс 200 mg твърди капсули съдържа 49,75 mg лактоза (под формата на монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

200 mg: Твърди желатинови капсули с бяло тяло и жълто капаче, напълнени с бял или почти бял кристален 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 (виж точки 4.3, 4.4).

Дефинакс е предназначен за възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Остеоартрит:

Обичайната препоръчителна дневна доза е 200 mg, взети наведнъж 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 доза е 200 mg, разделени в два приема. При нужда може по-късно да бъде увеличена до 200 mg два пъти дневно. Трябва да бъдат обсъдени други терапевтични възможности, ако няма увеличение в терапевтичната полза след две седмици.

Анкилозираш спондилит:

Препоръчителната дневна доза е 200 mg, взети наведнъж или разделени в два приема. При малък брой пациенти с недостатъчно облекчаване на симптомите увеличената доза от 400 mg един път дневно или разделена 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.

Пациенти в старческа възраст (> 65 години):

Както и при по-младите 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 (виж точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане:

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

Лоши CYP 2C9 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 (виж точка 5.2).

Педиатрична популация

Целекоксиб не е показан за употреба при деца.

Начин на приложение:

Дефинакс е предназначен за перорално приложение. Може да се приема с или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Известна чувствителност към сулфонамиди.

Активна пептична язва или кървене от гастроинтестиналния (ГИ) тракт.

Пациенти, боледували от астма, остър ринит, носни полипи, ангионевротичен едем, уртикария или други реакции от алергичен тип след прием на ацетилсалицилова киселина или други нестероидни противовъзпалителни средства, включително COX-2 (циклооксигеназа-2) инхибитори.

При бременни и жени в детородна възраст, освен ако не използват ефективен метод на контрацепция (виж точка 4.5). Установено е, че целекоксиб предизвиква малформации



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

Кърмене (виж 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/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

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 гастроинтестиналния (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 (виж 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 (виж точка 5.1).

Тъй като сърдечно-съдовите рискове на целекоксиб могат да нарастнат 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 (точка 4.2, 4.3, 4.8 и 5.1).

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

Както и при други лекарства, инхибиращи простагландиновата синтеза, при назначаване на 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 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 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.

Компрометирана бъбречна или чернодробна функция и особено сърдечна дисфункция са по-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 (вижте точка 4.5). Такива пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението с целекоксиб.

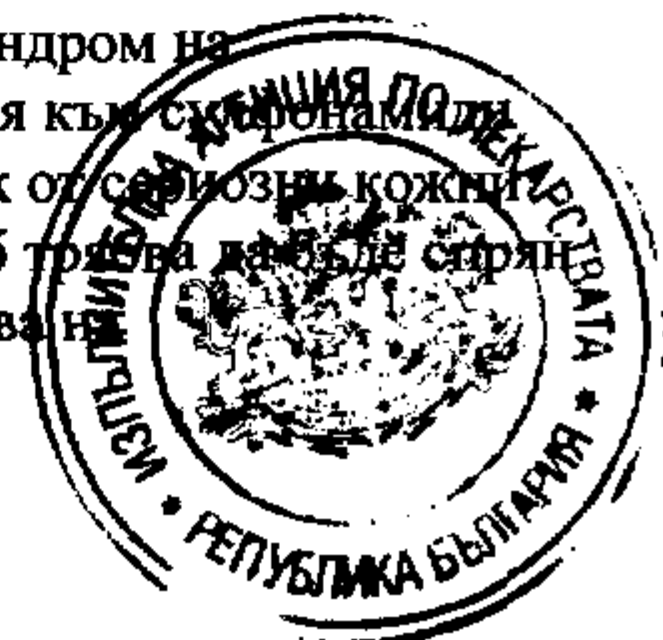
Няколко случая на тежки чернодробни реакции, включително фулминантен хепатит (някои с фатален изход), чернодробна некроза и чернодробна недостатъчност (някои с фатален изход или изискващи чернодробна трансплантация) са съобщени при лечение с целекоксиб. Сред случаите, в които е съобщено време на възникване, повечето тежки нежелани чернодробни реакции са настъпили в рамките на един месец след започване на лечение с целекоксиб (вижте 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 (вижте точка 4.5).

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

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 (вижте 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 и ангиоедем и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS или синдром на свръхчувствителност))(вижте точка 4.8). При пациенти с анамнеза за алергия към сериозни кожни реакции или алергия към всяко друго лекарство може да съществува по-висок риск от сериозни кожни реакции или реакции на свръхчувствителност (вижте точка 4.3). Целекоксиб трябва да бъде спрян 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 (виж точка 4.5).

Помощни вещества

Дефинакс 200 mg твърди капсули съдържат лактоза.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

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.

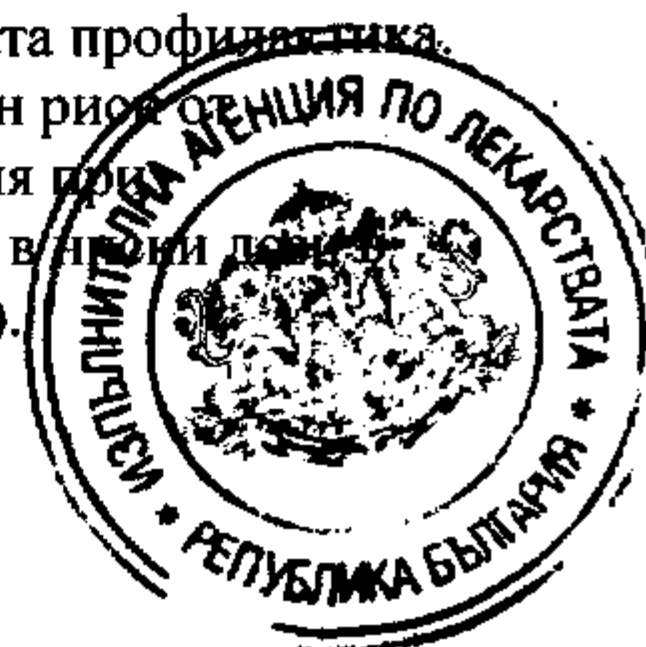
Следователно, при пациенти, получаващи перорални антикоагуланти, е необходимо често изследване на протромбиновото време/международен нормализиран коефициент (INR), особено през първите дни от започване на лечението с целекоксиб или промяна в дозата на целекоксиб (виж точка 4.4). Съобщава се за хеморагични 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 нарастне при някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (например дехидратирани пациенти, пациенти на диуретично лечение или пациенти в напреднала възраст), когато АСЕ инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти се комбинират с НСПВС, включително целекоксиб (вижте точка 4.4). Ето защо комбинацията трябва да се прилага с внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да се има предвид проследяване на бъбречната функция след започване на съпътстващата терапия и периодично след това.

В 28-дневно клинично проучване при пациенти с лизиноприл-контролирана хипертония I и II степен, лечението с целекоксиб 200 mg два пъти дневно спрямо плацебо, не води до клинично значимо увеличение на средното дневно систолично 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 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 гастроинтестинални разязвявания и други гастроинтестинални усложнения при едновременното приложение на целекоксиб и ацетилсалицилова киселина в ниски дози в сравнение със самостоятелното приложение на целекоксиб (виж 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 нарастнали до 136 %. Плазмените концентрации на лекарства, които са субстрати на този ензим, могат да нарастнат при едновременното приложение с целекоксиб. Примери за лекарства, които се метаболизират от CYP2D6, са антидепресантите (трициклични антидепресанти (или трициклици) и селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (СИОЗС), 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, а при спиране на лечението с целекоксиб - повишаване на тази доза.

Проучвания ин витро показват, че целекоксиб има известен потенциал за инхибиране на катализирания от CYP2C19 метаболизъм. Клиничната значимост на тези ин витро 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 (виж 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 с 130% за целекоксиб. Едновременната употреба на индуктори на CYP2C9 като рифампицин, карбамазепин и барбитурати може да доведе до понижение на плазмените концентрации на целекоксиб.

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Липсват клинични данни за експозиция на целекоксиб по време на бременност. Проучванията при животни (плъхове и зайци) показват репродуктивна токсичност, включително малформации (виж 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, потискащи



синтеза на простагландин, 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 (виж точки 4.3). При забременяване по време на лечение, приемът на целекоксиб трябва да бъде прекратен.

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

Целекоксиб има незначителен ефект 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-органични класове и подредени по честота в таблица 1, отразяваща данни от следните източници:

- Нежеланите 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 7400 пациенти с артрит са лекувани с целекоксиб в дневни дози до 800 mg, включително приблизително 2300 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; виж 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.

Таблица 1. Нежелани лекарствени реакции в клиничните проучвания с целекоксиб за остеоартрит и ревматоиден артрит и постмаркетингово наблюдение (препочитани термини по MedDRA)^{1,2}

Честота на нежеланата лекарствена реакция				
Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1000 до <1/100)	Редки (≥1/10,000 до <1/1000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) ³
Инфекции и инфестации				
	Синузит, инфекция на горните дихателни			



	пътища, инфекция на пикочните пътища			
Нарушения на кръвта и лимфната система				
		Анемия	Левкопения, тромбоцитопения	панцитопения
Нарушения на имунната система				
	Влошена алергия			Сериозни алергични реакции, анафилактичен шок, анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето				
		Хиперкалие- мия		
Психични нарушения				
	Безсъние	Тревожност, депресия, уморяемост	объркване	халюцинации
Нарушения на нервната система				
	Замайване, хипертония	Парестезии, сънливост, инсулт ¹	Атаксия, промени във вкуса	Главоболие, влошена епилепсия, асептичен менингит, агеузия, аносмия, фатален вътречерепен кръвоизлив
Нарушения на очите				
		Замъглено виждане		конюнктивит, кръвоизлив от очите, запушване на ретиалната артерия или вена
Нарушения на окото и лабиринта				
		Шум в ушите, намален слух ¹		
Сърдечни нарушения				
	Инфаркт на миокарда ¹	Сърдечна недостатъчност палпитации, тахикардия		Аритмия
Съдови нарушения				
Хипертония ¹		Влошена хипертония		Зачервявания, васкулит, белодробен емболизъм
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
	Фарингит, ринит, кашлица, диспнея ¹			Бронхоспазъм
Стомашно-чревни нарушения				
	Болка в корема,	Запек, оригване,	Дуоденална, стомашна,	Гадене, съвместно чрезно кръвоизлив



	диария, диспепсия, флатуленция, повръщане ¹ дисфагия ¹	гастрит, стоматит, влошаване на стомашно- чревна възпаление	езофагеална, тънкочревна и дебелочревна язва; тънкочревна перфорация; езофагит; мелена; панкреатит	колит/обострен колит
Хепатобилиарни нарушения				
		Абнормна чернодробна функция, повишени ASAT и ALAT	Увеличение на чернодробните ензими	Чернодробна недостатъчност (понякога фатална или изискваща чернодробна трансплантация), остра недостатъчност (понякога с фатален изход), чернодробна некроза, жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
	Обрив, сърбеж	Уртикария	Алопедия, фоточувствителност	Екхимози, булезен обрив, екфолиативен дерматит, еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром ли синдром на свръхчувствителност), ангиоедем, остра генерализирана екзантематозна пустулоза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
		Крампи на долните крайници		Артралгия, миозит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
		Увеличение на креатинина, увеличение на урейата		Остра бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит, хипонатриемия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				
				Неуточнено менструално нарушение
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
	Грипоподобни и симптоми, периферни отоци/			



	задръжка на течности			
--	----------------------	--	--	--

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 *helicobacter*, херпес зостер, еризипел, бронхопневмония, лабиринтит, гингивит, липом, плаващи мътнини в стъкловидното тяло, конюктивиален 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). 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 окончателни 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; вижте 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.: +3592 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма клиничен опит с предозиране. Еднократни дози до 1200 mg и многократни дози до 1200 mg два пъти дневно са прилагани при здрави индивиди в продължение на девет дена без клинично значими нежелани реакции. В случай на подозирано предозиране трябва да бъдат осигурени съответни поддържащи мерки, например 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

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]).

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

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

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

Проведени са няколко клинични проучвания, потвърждаващи ефикасността и безопасността при остеоартрит, ревматоиден артрит и анкилозираш спондилит. В плацебо- и активно контролирани проучвания с продължителност до 12 седмици при приблизително 4200 пациенти е направена оценка на целекоксиб за лечение на възпалението и болката, дължащи се на остеоартрит на коляното и тазобедрената става. В плацебо- и активно контролирани проучвания с продължителност до 24 седмици при приблизително 2100 пациенти целекоксиб е бил оценен и за лечение на възпалението и болката при ревматоиден артрит. Целекоксиб в дневна доза от 200-400 mg води до облекчаване на болката в рамките на 24 часа от началото на лечението.

Целекоксиб е оценен за симптоматично лечение на анкилозираш 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 анкилозираш спондилит.



Проведени са пет рандомизирани, двойно-слепи контролирани проучвания, включващи планова горна гастроинтестинална ендоскопия при приблизително 4500 пациенти без начална улцерация (доза на целекоксиб от 50 mg до 400 mg два пъти дневно). В проучвания с ендоскопия с 12 седмична продължителност целекоксиб (100-800 mg дневно) е свързан със значимо нисък ръст от гастродуоденални язви, отколкото напроксен (1000 mg дневно) и ибупрофен (2400 mg дневно). Сравнителните проучвания спрямо диклофенак (150 mg дневно) са противоречиви. В две от 12-седмичните проучвания процентът пациенти с ендоскопски данни за 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 (проучването CLASS, продължителност от 6 до 15 месеца) 5800 пациенти с остеоартрит и 2200 пациенти с ревматоиден артрит са получавали целекоксиб 400 mg два пъти дневно (съответно 4 и 2 пъти по-голяма от препоръчаната 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 гастроинтестинално кървене, перфорация или обструкция) целекоксиб не е бил сигнификатно 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 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 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=0,0001). Честотата на клинично изяви стомашно-чревни усложнения като перфорация, обструкция или хеморагия са много ниски, без различия между лекуваните групи (4-5 за група).

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

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



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

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

Данните от трето дългосрочно проучване 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

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 различни пациенти е около десет пъти. Целекоксиб показва дозо-независима и време-независима фармакокинетика при терапевтични дози. Свързването с плазмените протеини е около 97% при терапевтични плазмени концентрации, като лекарството не е свързано с еритроцитите. Елиминационният полуживот е 8-12 часа. Равновесните плазмени концентрации се достигат в рамките на 5 дни от началото на лечението. Фармакологичната активност се дължи на изходното лекарство. Главните метаболити, открити в кръвообращението нямат 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 глюкорунид.

Активността на цитохром P450 CYP2C9 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 генотипи. В три отделни проучвания с еднократна доза, включващо 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 0,3-1,0% сред различни етнически групи.



Пациенти, за които е известно или се предполага, че са бавни CYP2C9 метаболизатори въз основа на анамнеза/предишен опит с други CYP2C9 субстрати, целекоксиб трябва да се приема с повишено внимание (виж 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 съответно най-добре 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 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.

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 дози от тези, постигнати при приложение на максималната препоръчителна дневна доза при човек (400 mg). Диафрагмална херния е била наблюдавана и в едно проучване за перипостнатална 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 натъпила само при едно животно, съответства на 3 пъти по-голяма от препоръчителната дневна доза при човек.

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

Целекоксиб се екскретира в млякото при плъхове. В перипостнатално 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

Съдържимо на капсулата

Лактоза монохидрат



Кроскармелоза натрий
Повидон К30
Натриев лаурил сулфат
Магнезиев стеарат

Обвивка на капсулата
Титанов диоксид (E171)
Желатин
Железен оксид, жълт (E172)

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

PVC-AL- или PVC/PVdC-AL блистер.

Опаковки от 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 90, 100, 120 ,150 ,160, 180 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Stada Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20140179

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

17.06.2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2020

