

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

CELEBREX capsules 100 mg; 200 mg

## 1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Celebrex 100 mg твърда капсула  
Celebrex 200 mg твърда капсула

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 100 mg или 200 mg celecoxib.

За помощните вещества, виж раздел 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди капсули.

Непрозрачни, бели, с две сини ивици с обозначение 7767 и 100 (Celebrex 100 mg).

Непрозрачни, бели с две златни ивици с обозначение 7767 и 200 (Celebrex 200 mg).

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на остеоартрит или ревматоиден артрит.

Решението за предписване на селективен COX-2 инхибитор трябва да се основава на оценка на цялостния риск при отделния пациент (вж. раздели 4.3, 4.4).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Тъй като сърдечносъдовите рискове на celecoxib може да нарастват с дозата и продължителността на експозиция, трябва да се използват най-кратката продължителност на лечение и най-ниската ефективна дневна доза. Нуждите на пациента от облекчаване на симптоматиката и отговорът към лечението трябва да бъдат оценявани периодично, особено при пациенти с остеоартрит (4.3, 4.4, 4.8 и 5.1).

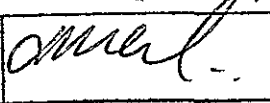
**Остеоартрит:** Обичайната препоръчителна дневна доза е 200 mg, взети наведнъж или разделени в два приема. При някои пациенти с недостатъчно облекчаване на симптоматиката увеличението на дозата до 200 mg два пъти дневно може да засили ефекта. Трябва да бъдат обсъдени други терапевтични възможности, ако няма увеличение в терапевтичната полза след две седмици.

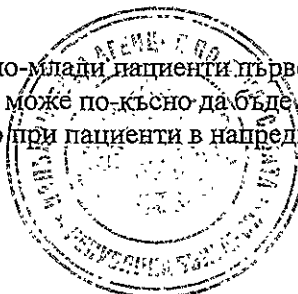
**Ревматоиден артрит:** Началната препоръчителна дневна доза е 200 mg, разделени в два приема. При нужда дозата може по-късно да бъде увеличена до 200 mg два пъти дневно. Трябва да бъдат обсъдени други терапевтични възможности, ако няма увеличение в терапевтичната полза след две седмици.

Максималната препоръчителна дневна доза е 400 mg и при двете показания.

Celebrex може да бъде приеман с или без храна.

**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. раздели 4.4 и 5.2).

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към А2622; А2623 разрешение за употреба № 14.07.08	
691/28.02.06	



*Чернодробно нарушение:* 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. раздели 4.3, 4.4 и 5.2).

*Бъбречно нарушение:* Опитът с селесохіб при пациенти с леко или умерено бъбречно нарушение е ограничен, следователно, такива пациенти трябва да бъдат лекувани с повишено внимание (вж. раздели 4.3, 4.4 и 5.2).

*Деца:* Селесохіб не е показан за употреба при деца.

### 4.3 Противопоказания

Анамнеза за свръхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества (вж. раздел 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 детеродна възраст освен ако не използват ефективен метод на контрацепция (вж. раздел 4.5). Установено е, че селесохіб предизвиква малформации при двата експериментални животински вида (вж. раздели 4.6 и 5.3). Потенциалният риск при човека по време на бременност е неизвестен, но не може да бъде изключен.

Кърмене (вж. раздели 4.6 и 5.3).

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

Пациенти с креатининов клирънс <30 ml/мин.

Възпалително чревно заболяване.

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

Установена исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест и/или мозъчносъдова болест.

### 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

При пациенти, лекувани с селесохіб, са били наблюдавани усложнения от 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 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 селесохіб съществува допълнително повишение на риска от гастроинтестинални нежелани реакции за селесохіб (гастроинтестинални улцерации или други гастроинтестинални усложнения). Значима разлика в гастроинтестиналната безопасност между селективни COX-2 инхибитори и

ацетилсалицилова киселина спрямо НСПВС + ацетилсалицилова киселина не е демонстрирана в дългосрочни клинични проучвания (вж. 5.1).

Увеличен брой сериозни сърдечносъдови събития, основно миокарден инфаркт, са били наблюдавани в дългосрочни плацебо-контролирани проучвания при индивиди със спорадични аденоматозни полипи, лекувани със celecoxib в дози от 200 mg два пъти дневно и 400 mg два пъти дневно, сравнено с плацебо (вж. 5.1).

Тъй като сърдечносъдовите рискове на celecoxib може да нарастват с дозата и продължителността на експозиция, трябва да се използват най-кратката продължителност на лечение и най-ниската ефективна дневна доза. Нуждите на пациента от облекчаване на симптоматиката и отговорът към лечението трябва да бъдат оценявани периодично, особено при пациенти с остеоартрит (4.2, 4.3, 4.8 и 5.1).

Пациенти със значими рискови фактори за сърдечносъдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене) трябва да бъдат лекувани със celecoxib само след внимателна преценка (вж. 5.1).

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

Както и при други лекарства, инхибиращи простагландиновата синтеза, при пациенти, вземащи celecoxib, е възможна задръжка на течности и поява на отоци. Следователно, celecoxib 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.

Компрометираната бъбречна или чернодробна функция и особено сърдечната дисфункция са по-вероятни при лица в напреднала възраст, поради което при тях трябва да бъде упражняван съответен медицински контрол. Клинични проучвания с celecoxib показаха бъбречни ефекти, подобни на тези, наблюдавани при използване на други НСПВС.

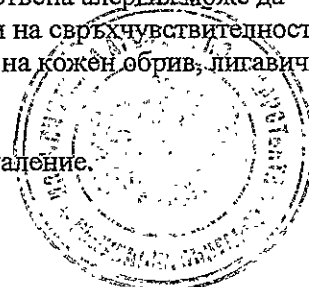
Ако по време на лечение се влошат функциите на която и да е органна система, описани по-горе, трябва да бъдат предприети подходящи мерки и да се обмисли прекратяване на лечението със celecoxib.

Celecoxib 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. раздел 4.5).

Пациенти, за които е известно, че са лоши CYP2C9 метаболизатори, трябва да бъдат лекувани с повишено внимание (вж. раздел 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 celecoxib (вж. раздел 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 celecoxib, има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност (анафилаксия и ангиоедем) (вж. раздел 4.8). При пациенти с анамнеза за алергия към сулфонамиди или друга лекарствена алергия може да съществува по-голям риск от сериозни кожни реакции или реакции на свръхчувствителност (вж. раздел 4.3). Celecoxib трябва да бъде спрял при първата поява на кожен обрив, лигавични лезии или друга проява на свръхчувствителност.

Celecoxib може да замаскира фебрилитет или други прояви на възпаление.



При пациенти на съпътстващо лечение с warfarin са били наблюдавани сериозни кръвоизливи. Необходимо е повишено внимание при комбиниране на celecoxib с warfarin и други перорални антикоагуланти (вж. раздел 4.5).

Celebrex капсули от 100 mg и 200 mg съдържа лактоза (съответно 149.7 mg и 49.8 mg). Пациенти с редките наследствени проблеми като галактозна непоносимост, дефицит на лактаза на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да вземат това лекарство.

#### 4.5 Лекарствени и други взаимодействия

##### *Фармакодинамични взаимодействия*

При пациенти, получаващи warfarin или други антикоагуланти, е необходимо мониториране на антикоагулантната активност, особено през първите дни след започване или промяна на дозата на celecoxib, тъй като при тези пациенти има повишен риск от хеморагични усложнения. Следователно, при пациенти, получаващи перорални антикоагуланти, е необходимо често изследване на протромбиновото време, особено през първите дни от започване на лечението с celecoxib или промяна в дозата на celecoxib (вж. раздел 4.4). Съобщава се за хеморагични инциденти, свързани с удължаване на протромбиновото време предимно при пациенти в напреднала възраст, получаващи celecoxib едновременно с warfarin, някои от които са били фатални.

НСПВС могат да намалят ефекта на диуретици и антихипертензивни лекарства. 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 или пациенти в напреднала възраст), когато ACE инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти се комбинират с НСПВС, включително celecoxib. 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 мониториране на бъбречната функция след започване на съпътстващата терапия и периодично след това.

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

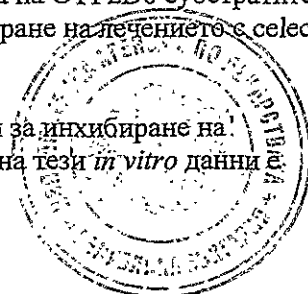
Celecoxib може да бъде прилаган с ниски дози ацетилсалицилова киселина, но не е заместител на ацетилсалициловата киселина за целите на сърдечносъдовата профилактика. Както и при другите НСПВС, публикуваните досега проучвания показват, че едновременното приложение на celecoxib и ацетилсалицилова киселина в ниски дози в сравнение със самостоятелното приложение на celecoxib увеличава риска от гастроинтестинално разязвяване и други гастроинтестинални усложнения (вж. раздел 5.1).

##### *Фармакокинетични взаимодействия*

##### *Ефекти на celecoxib върху други лекарства*

Celecoxib е инхибитор на CYP2D6. По време на лечение с celecoxib плазмените концентрации на субстрата на CYP2D6 dextromethorphan са нараснали до 136%. Плазмените концентрации на лекарства, които са субстрати на този ензим, могат да нараснат при едновременно приложение на celecoxib. Примери на лекарства, които се метаболизират от CYP2D6, са антидепресантите (трициклически антидепресанти (ИЛИ трициклици) и селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (СИОЗС)), невролептиците, антиаритмичните средства и т.н. При започване на лечение с celecoxib 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 celecoxib – повишаване на тази доза.

Проучвания *in vitro* показват, че celecoxib има известен потенциал за инхибиране на катализирания от CYP2C19 метаболизъм. Клиничната значимост на тези *in vitro* данни



неизвестна. Примери за лекарства, които се метаболизират от CYP2C19, са diazepam, citalopram и imipramine.

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

Celecoxib не повлиява фармакокинетиката на tolbutamide (субстрат на CYP2C9) или glibenclamide в клинично значима степен.

При пациенти с ревматоиден артрит celecoxib не е показал статистически значим ефект върху фармакокинетиката (плазмен или бъбречен клирънс) на methotrexate (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 celecoxib 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 литий. Следователно, пациенти, провеждащи лечение с литий, трябва да бъдат внимателно мониторирани при включване или изключване на celecoxib.

#### *Ефекти на други лекарства върху celecoxib*

Тъй като celecoxib се метаболизира предимно от CYP2C9, той трябва да бъде използван в доза, равна на половината от препоръчителната доза, при пациенти, получаващи fluconazole. Едновременното приложение на 200 mg еднократна доза celecoxib и 200 mg веднъж дневно fluconazole, мощен CYP2C9 инхибитор, е довело до средно нарастване на  $C_{max}$  с 60%, а на AUC със 130% за celecoxib. Едновременната употреба на индуктори на CYP2C9 като rifampicin, carbamazepine и барбитурати може да доведе до понижаване на плазмените концентрации на celecoxib.

Не е наблюдавано повлияване на фармакокинетиката на celecoxib от ketoconazole или антиациди.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Липсват клинични данни за експозиция на celecoxib по време на бременност. Проучвания при животни (плъхове и зайци) показват репродуктивна токсичност, включително малформации (вж. раздели 4.3 и 5.3). Потенциалният риск при хора е неизвестен, но не може да бъде изключен. Celecoxib, както и другите лекарства, потискащи простагландиновата синтеза, може да предизвика родова слабост и преждевременно затваряне на дуктус артериозус през последния триместър. Celecoxib е противопоказан при бременни и при жени, които могат да забременеят (вж. раздели 4.3 и 4.4). При забременяване по време на лечение с celecoxib, последният трябва да бъде спрял.

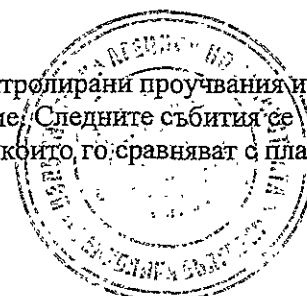
Липсват проучвания върху екскрецията на celecoxib в майчиното мляко. Celecoxib се екскретира в млякото на кърмещи плъхове в концентрации, подобни на тези в плазмата. Жени, вземащи celecoxib, не трябва да кърмят.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Пациенти, които усещат замаяност, световъртеж или сънливост по време на използване на celecoxib, трябва да избягват да шофират или да работят с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Приблизително 7400 пациенти са били лекувани с celecoxib в контролирани проучвания и около 2300 от тях са го получавали за 1 година или по-дълго време. Следните събития се съобщават при пациенти, получаващи celecoxib в 12 проучвания, които го сравняват с плацебо



и/или активно лечение. Изброените нежелани реакции имат честота, равна или по-голяма от тази при плацебо, а честотата на прекъсване на лечението поради нежелани реакции е била 7.1% при пациенти, получаващи celecoxib, и 6.1% при пациенти, получаващи плацебо.

Допълнителни реакции, съобщени от опита през постмаркетинговия период при над 70 милиона лекувани пациенти, включват главоболие, гадене и артралгия и реакциите, включени като много редки, са описани по-долу с наклонен шрифт.

[Много чести (>1/10), чести ( $\geq 1/100$ , <1/10), нечести ( $\geq 1/1000$ , <1/100), редки ( $\geq 1/10,000$ , <1/1000), много редки (<1/10,000 включително изолирани случаи)]

#### Инфекции и паразитози

Чести: синусит, инфекция на горните дихателни пътища

Нечести: инфекция на пикочните пътища

#### Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: анемия

Редки: левкопения, тромбоцитопения

Много редки: панцитопения

#### Нарушения на имунната система

Много редки: сериозни алергични реакции, анафилактичен шок

#### Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: хиперкалиемия

#### Психиатрични нарушения

Чести: безсъние

Нечести: тревожност, депресия, уморяемост

Много редки: обърканост, халюцинации

#### Нарушения на нервната система

Чести: виене на свят

Нечести: замъглено виждане, хипертония, парестезия

Редки: атаксия, променен вкус

Много редки: влошаване на епилепсия, асептичен менингит, агеузия, аносмия

#### Нарушения на слуховия и вестибуларния апарат

Нечести: шум в ушите

Много редки: намален слух

#### Сърдечни нарушения

Нечести: миокарден инфаркт\*, сърдечна недостатъчност, палпитации

#### Съдови нарушения

Нечести: хипертония, влошена хипертония

Редки: исхемичен инсулт\*

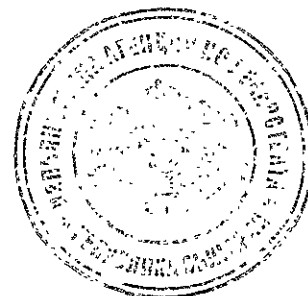
Много редки: васкулит

#### Нарушения в дишането, гръдния кош и медиастиnuma

Чести: фарингит, ринит

Нечести: кашлица, задух

Много редки: бронхоспазм



Гастроинтестинални нарушения

Чести: болки в корема, диария, диспепсия, флатуленция

Нечести: запек, оригване, гастрит, стоматит, повръщане, влошаване на гастроинтестинално възпаление

Редки: дуоденално, стомашно, езофагеално, интестинално и дебелочревно разязвяване, дисфагия, чревна перфорация, езофагит, мелена.

Много редки: *гастроинтестинален кръвоизлив, остър панкреатит, колит/влошаване на съществуващ колит*

Хепато-билиарни нарушения

Нечести: нарушена чернодробна функция

Много редки: *хепатит, жълтеница, чернодробна недостатъчност*

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: обрив

Нечести: уртикария

Редки: алопеция, фотосенсибилизация

Много редки: *ангиоедем, ексфолиативен дерматит, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, епидермална некролиза*

Скелетно-мускулни и съединителнотъканни нарушения

Нечести: крампи на долните крайници

Много редки: *миозит*

Бъбречни и пикочни нарушения

Много редки: *остра бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит*

Нарушения на репродуктивната система и млечните жлези

Много редки: *неуточнено менструално нарушение*

Общи нарушения и проблеми, свързани с мястото на приложение

Чести: периферни отоци/задръжка на течности

Отклонения в лабораторните показатели

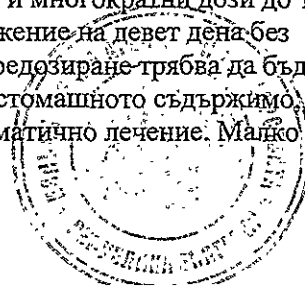
Нечести: повишение на СГОТ и СГПТ, повишен креатинин, повишение на уреята

\*В обобщен анализ от 20 плацебо контролирани проучвания с продължителност повече от 2 седмици до 1 година, при пациенти с остеоартроза и ревматоиден артрит, степента на разлика на миокардния инфаркт при пациентите, лекувани с celecoxib 200 mg или 400 mg дневно спрямо плацебо е била 0.7 събития на 1000 пациента (Редки) и не е имало повече инсулти.

В предварителните данни от две проучвания при пациенти с колоректални полипи, лекувани с 400 mg дневно (вж. раздел 5.1), степента на разлика на миокардния инфаркт в течение на 3 години спрямо плацебо е била 7 събития на 1000 пациента (Нечести). В същите проучвания, степента на разлика за ясно идентифицираните исхемични инсулти при 400 mg дневна доза (без да се включват събития, които са били кръвоизливи или от неизвестен произход) е била 0.5 събития на 1000 пациента в течение на 3 години (Редки). Нямаше увеличение в честотата на събитията при celecoxib сравнено с плацебо за всички инсулти.

#### 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, напр. отстраняване на стомашното съдържание, клинично наблюдение и при необходимост прилагане на симптоматично лечение. Малко



вероятно е диализата да се окаже ефикасна за отстраняване на лекарствения продукт поради високата степен на свързване с плазмените белтъци.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АТС код: M01AH01.

Celecoxib 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 B<sub>2</sub> [TxV<sub>2</sub>]).

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 постулира, че е главният виновник за синтезата на простагландинни 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 язви. COX-2 е идентифицирана в тъканта около стомашни язви при човек, но отношението ѝ към заздравяването на язви не е уточнено.

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

Celecoxib представлява диарил-заместен пиразол, химически сходен с други не-ариламинови сулфонамиди (напр., тиазиди, furosemide), но се различава от ариламиновите сулфонамиди (напр., sulfamethoxazole и други сулфонамидни антибиотици).

След прилагане на високи дози celecoxib се наблюдава дозо-зависим ефект върху образуването на TxV<sub>2</sub>. 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) celecoxib не е имал ефект върху тромбоцитната агрегация и времето на кървене в сравнение с плацебо.

Проведени са няколко клинични проучвания, потвърждаващи ефективността и безопасността при остеоартрит (ОА) и ревматоиден артрит (РА). В контролирани проучвания спрямо плацебо и активни лекарства с продължителност до 12 седмици при приблизително 4200 пациенти е била направена оценка на celecoxib за лечение на възпалението и болката, дължащи се на ОА на коляното и тазобедрената става. В контролирани проучвания спрямо плацебо и активни лекарства с продължителност до 24 седмици при приблизително 2100 пациенти celecoxib е бил оценен и за лечение на възпалението и болката при РА. Celecoxib в дневна доза от 200 – 400 mg води до облекчаване на болката в рамките на 24 часа от началото на лечението. Проведени са пет рандомизирани, двойно-слепи контролирани проучвания, включващи планова горна гастроинтестинална ендоскопия при приблизително 4500 пациенти без начална улцерация (дозировка на celecoxib от 50 mg до 400 mg два пъти дневно). В проучвания с ендоскопия с 12-седмична продължителност celecoxib (100-800 mg дневно) е бил свързан със значимо по-нисък риск от гастродуоденални язви отколкото паргохеп (1000 mg дневно) и ibuprofen (2400 mg дневно). Сравнителните проучвания спрямо diclofenac (150 mg дневно) са противоречиви. При 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 celecoxib 200 mg два пъти дневно и 400 mg два пъти дневно.

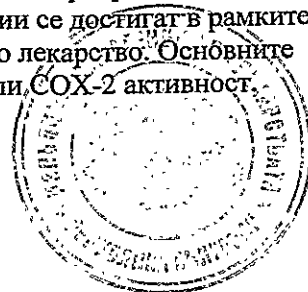
В проспективно дългосрочно проучване за безопасността (проучването CLASS, продължителност от 6 до 15 месеца) 5800 пациенти с ОА и 2200 пациенти с РА са получавали celecoxib 400 mg два пъти дневно (съответно 4 и 2 пъти по-голяма от препоръчаната при ОА и РА доза), ibuprofen 800 mg три пъти дневно или diclofenac 75mg два пъти дневно (терапевтични дози за последните два продукта). Двадесет и два процента от включените пациенти са вземали едновременно ниска доза ацетилсалицилова киселина ( $\leq 325$  mg/ден), главно за сърдечносъдова профилактика. По отношение на първичния краен критерий усложнени язви (определен като гастроинтестинален кръвоизлив, перфорация или обструкция) celecoxib не е бил сигнификантно по-различен от ibuprofen или diclofenac, взети поотделно. И 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 комбинирания краен критерий усложнени и симптоматични язви честотата е била сигнификантно по-ниска в групата пациенти, лекувани с celecoxib, отколкото при тези, лекувани с НСПВС, относителен риск 0.66, 95% CI 0.45-0.97, но не и между celecoxib и diclofenac. Пациентите на celecoxib и ниски дози ацетилсалицилова киселина са имали 4 пъти по-висока честота на усложнени язви в сравнение с тези на монотерапия с celecoxib. Честотата на клинично значимите понижения на хемоглобина ( $>2$  g/dl), потвърдени с повторно изследване, е била сигнификантно по-ниска при пациенти на celecoxib в сравнение с групата на НСПВС, относителен риск 0.29, 95% CI 0.17-0.48. Честотата на това усложнение при лечение с celecoxib е била сигнификантно по-ниска независимо от това дали пациентите са вземали или не и ацетилсалицилова киселина.

Провеждани в момента клинични проучвания: Налични са предварителните данни за безопасността от три дългосрочни проучвания със celecoxib, включващи пациенти със спорадични аденоматозни полипи или такива предразположени да развият болест на Алцхаймер. В едно от трите проучвания, APC (Prevention of Sporadic Colorectal Adenomas with Celecoxib), имаше дозо-зависимо увеличение на сърдечносъдовите събития (основно миокарден инфаркт, МИ) при дози celecoxib от 200 mg два пъти дневно и 400 mg два пъти дневно, сравнено с плацебо. Повишеният риск стана видим след около 1 година лечение. Относителният риск за комбинираната крайна цел (сърдечносъдова смърт, МИ или инсулт) беше 3.4 (95% CI 1.4 – 8.5) за по-високата доза и 2.5 (95% CI 1.0 – 6.4) за по-ниската доза celecoxib, сравнено с плацебо. Абсолютният риск за комбинираната крайна цел беше 3.0% за по-високата доза celecoxib, 2.2% за по-ниската доза на celecoxib и 0.9% за плацебо. Предварителните данни от другите две дългосрочни проучвания не са показали значимо увеличение в сърдечносъдовия риск при celecoxib 200 mg два пъти дневно и 400 mg един път дневно, сравнено с плацебо. Тази информация ще бъде актуализирана, когато крайните данни станат налични.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Celecoxib 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.

Celecoxib се елиминира главно чрез метаболизъм. По-малко от 1% от дозата се екскретира в урината в непроменен вид. Разликите в експозицията на celecoxib между различни пациенти е около десет пъти. Celecoxib има дозо- и време-зависима 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. Фармокологичната активност е на изходното лекарство. Основните метаболити в кръвообращението нямат установена COX-1 или COX-2 активност.



Celecoxib се метаболизира в черния дроб чрез хидроксилиране, окисление и до известна степен глюкурониране. Метаболизмът във фаза I се катализира главно от CYP2C9. Този ензим притежава генетичен полиморфизъм. Под 1% от населението са бавни метаболизатори и имат ензим с понижена активност. При такива пациенти плазмените концентрации на celecoxib вероятно са значително повишени. Пациенти, за които е известно, че са бавни CYP2C9 метаболизатори, трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

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

Плазмената концентрация на celecoxib 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 celecoxib. 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 (сърумен албумин 25-35 g/l) лечението трябва да бъде започнато с половината от препоръчителната доза. При пациенти с тежко чернодробно увреждане (сърумен албумин <25 g/l) не са правени проучвания и celecoxib е противопоказан при тази група пациенти.

Съществува ограничен опит с celecoxib при бъбречна недостатъчност. Фармакокинетиката на celecoxib 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 дозо-зависима поява на диафрагмална херния при фетуси на плъх и на сърдечносъдови малформации при заешки фетуси при системни експозиции на свободно лекарство, приблизително 5 пъти (за плъховете) и 3 пъти (за зайците) по-високи от тези, постигнати при приложение на максималната препоръчителна дневна доза при човек (400 mg). Диафрагмални хернии са били наблюдавани и в едно проучване за пери-постнаталната токсичност при плъхове, което е включвало експозиция в периода на органогенезата. В последното 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.

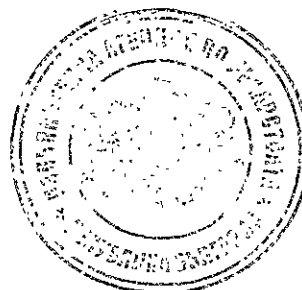
При животни експозицията на celecoxib в ранната ембрионална фаза е довела до предимплантационни и следимплантационни загуби. Тези ефекти са очаквани след инхибиране на простагландиновата синтеза.

Celecoxib 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 раздели 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



Капсулите от 100 mg съдържат lactose monohydrate, sodium lauryl sulphate, povidone K30, croscarmellose sodium и magnesium stearate. Обвивките на капсулите съдържат gelatin, titanium dioxide E171; мастилото съдържа indigotine E132.

Капсулите от 200 mg съдържат lactose monohydrate, sodium lauryl sulphate, povidone K30, croscarmellose sodium и magnesium stearate. Обвивките на капсулите съдържат gelatin, titanium dioxide E171; мастилото съдържа iron oxide E172.

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

## **6.3 Срок на годност**

3 години.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 30°C.

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

Прозрачни или непрозрачни PVC блистери или студено-формовани алуминиеви блистери.

## **6.6 Препоръки при употреба**

Няма специални изисквания.

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

PFIZER EUROPE MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, England CT13 9NJ

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

20020248

20020249

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА**

18.03.2002

## **10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

