

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Celecoxib Teva BV 100 mg capsule

Celecoxib Teva BV 200 mg capsule

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține celecoxib 100 mg.

Fiecare capsulă conține celecoxib 200 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține 23 mg lactoză (sub formă de lactoză monohidrat).

Fiecare capsulă conține 46 mg lactoză (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsule mărimea nr. 2, cu capac alb opac cu bandă albastră și corp alb opac, inscripționat invers pe banda albastră cu „100”.

Capsule mărimea nr. 2, cu capac alb opac cu bandă galbenă și corp alb opac, inscripționat invers pe banda galbenă cu „200”.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Celecoxib Teva BV este indicat la adulți pentru tratamentul simptomatic al artrozei, poliartritei reumatoide și spondilitei anchilozante.

Decizia de a prescrie un inhibitor selectiv al ciclooxigenazei 2 (COX-2) trebuie să se bazeze pe evaluarea individuală a riscurilor generale pentru pacient (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Deoarece riscurile cardiovasculare (CV) ale celecoxibului pot crește odată cu doza și durata expunerii, trebuie să se utilizeze doză minimă eficace și cea mai scurtă durată posibilă de tratament. Ameliorarea simptomatică și răspunsul terapeutic trebuie reevaluate periodic, mai ales în cazul pacienților cu artroză (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.8 și 5.1).

#### *Artroză*

Doza uzuală recomandată este de 200 mg celecoxib pe zi, administrată oral, în doză unică sau fracționată în 2 prize. La unii pacienți, cu insuficientă ameliorare a simptomatologiei, creșterea dozei la 200 mg celecoxib de două ori pe zi poate duce la creșterea eficacității terapeutice. Dacă după două săptămâni de tratament beneficiul terapeutic nu a crescut, trebuie avute în vedere alte opțiuni terapeutice.

#### *Poliartrită reumatoidă*

Doza inițială recomandată este de 200 mg celecoxib pe zi, administrată oral, în două prize. Dacă este necesar, doza poate fi crescută ulterior la 200 mg celecoxib de două ori pe zi. Dacă după două săptămâni de tratament nu există eficacitate terapeutică sau beneficiul terapeutic nu a crescut, trebuie avute în vedere alte opțiuni terapeutice.

#### *Spondilită anchilozantă*

Doza zilnică recomandată este de 200 mg administrată, o dată pe zi sau în două prize. La unii pacienți, cu insuficientă ameliorare a simptomatologiei, creșterea dozei la 400 mg o dată pe zi sau în două prize poate duce la creșterea eficacității terapeutice. Dacă după două săptămâni de tratament nu există eficacitate terapeutică sau beneficiul terapeutic nu a crescut, trebuie avute în vedere alte opțiuni terapeutice.

Doza maximă recomandată este de 400 mg celecoxib pe zi, pentru toate indicațiile.

Celecoxib poate fi luat cu sau fără alimente.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Similar cu pacienții mai tineri, doza inițială este de 200 mg celecoxib pe zi. Dacă este necesar, doza poate fi ulterior crescută la 200 mg celecoxib de două ori pe zi. În cazul pacienților vârstnici cu greutatea corporală sub 50 kg sunt recomandate precauții speciale (vezi pct. 4.4 și 5.2).

##### *Insuficiență renală*

Nu există suficientă experiență clinică cu celecoxib, în ceea ce privește pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, de aceea tratamentul la acești pacienți se va face cu prudență (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

##### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată confirmată și cu valori ale concentrației albuminei plasmatice de 25-35 g/l, tratamentul trebuie inițiat cu jumătate din doza recomandată. Experiența clinică este limitată la pacienți cu ciroză hepatică (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

##### *Metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C9*

La pacienții care sunt cunoscuți sau suspecți a fi metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C9, pe baza genotipului sau a antecedentelor/experienței cu alte substraturi ale CYP2C9, celecoxib trebuie administrat cu prudență, deoarece riscul apariției reacțiilor adverse dependente de doză este crescut. Trebuie luată în considerare reducerea dozei până la jumătate din cea mai mică doză recomandată (vezi pct. 5.2).

##### *Copii și adolescenți*

Celecoxib nu este indicat pentru utilizare la copii și adolescenți.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la sulfonamide.

Ulcer gastroduodenal activ sau hemoragii gastro-intestinale (GI).

Pacienți cu astm bronșic, rinită acută, polipoză nazală, angioedem, urticarie sau alte reacții alergice după administrarea de acid acetilsalicilic sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori ai COX-2 (ciclooxigenazei 2).

În sarcină și la femei aflate la vârsta fertilă, în lipsa unor metode contraceptive eficace (vezi pct. 4.6). La două specii de animale studiate s-a demonstrat potențialul celecoxibului de a induce malformații (vezi pct. 4.6 și 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial asupra sarcinii la om, dar acesta nu poate fi exclus. Alăptare (vezi pct. 4.6 și 5.3).

Afecțiuni hepatice severe (albumină serică < 25 g/l sau scor Child-Pugh  $\geq$  10).

Pacienți cu clearance al creatininei < 30 ml/minut.

Boală intestinală inflamatorie.

Insuficiență cardiacă congestivă (clasele NYHA II-IV).

Boală cardiacă ischemică confirmată, boală arterială periferică și/sau boală vasculară cerebrală.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Efecte gastro-intestinale (GI)

La pacienții tratați cu celecoxib au fost înregistrate complicații la nivelul tractului gastro-intestinal superior și inferior (perforații și ulceratii gastro-intestinale sau hemoragii), uneori letale. Se recomandă prudență la pacienții cu risc de apariție a complicațiilor gastro-intestinale ca urmare a tratamentului cu AINS, la pacienții vârstnici care utilizează concomitent AINS sau medicamente antiplachetare (precum acid acetilsalicilic) sau glucocorticoizi, pacienți care utilizează alcool sau la pacienții cu antecedente de boli gastro-intestinale, cum sunt ulceratiile sau hemoragiile gastro-intestinale.

La pacienții care utilizează acid acetilsalicilic (chiar și în doze mici) concomitent cu celecoxib există un risc suplimentar de reacții adverse gastro-intestinale (ulceratii sau alte complicații gastro-intestinale).

În studiile clinice pe termen lung nu a fost demonstrată o diferență semnificativă între administrarea asocierii de inhibitori selectivi ai COX-2 și acid acetilsalicilic, comparativ cu administrarea asocierii de AINS și acid acetilsalicilic în ceea ce privește profilul de siguranță gastro-intestinală (vezi pct. 5.1).

##### Utilizarea concomitentă a AINS

Utilizarea concomitentă de celecoxib și un AINS, altul decât acidul acetilsalicilic, trebuie evitată.

##### Efecte cardiovasculare

În cadrul unui studiu pe termen lung, controlat cu placebo, efectuat la subiecți cu polipoză adenomatoasă sporadică, s-a observat un număr crescut de evenimente cardiovasculare (CV) grave, inclusiv infarct miocardic, la pacienții tratați cu celecoxib în doze de 200 mg de două ori pe zi și de 400 mg de două ori pe zi, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (vezi pct. 5.1).

Deoarece riscul cardiovascular al celecoxibului poate crește o dată cu creșterea dozei sau a duratei de expunere, trebuie recurs la cea mai scurtă durată posibilă de tratament și la cea mai mică doză eficace. AINS,

inclusiv inhibitorii selectivi ai COX-2, au fost asociați cu un risc crescut de evenimente adverse cardiovasculare și trombotice, în cazul administrării de lungă durată. Magnitudinea exactă a riscului asociat cu o doză unică nu a fost determinată, după cum nu a fost determinată nici durata exactă a terapiei asociată cu un risc crescut. Ameliorarea simptomatică și răspunsul terapeutic trebuie reevaluate periodic, mai ales la pacienții cu artroză (vezi pct. 4.2, 4.3, 4.8 și 5.1).

Pacienții cu factori de risc semnificativi pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat) trebuie tratați cu celecoxib numai după o evaluare atentă (vezi pct. 5.1). Inhibitorii selectivi ai COX-2 nu constituie un substituent al acidului acetilsalicilic în profilaxia bolilor tromboembolice cardiovasculare, deoarece nu prezintă efecte antiplachetare. De aceea, tratamentele antiplachetare nu trebuie întrerupte (vezi pct. 5.1).

#### Retenție hidrică și edeme

La pacienții care iau celecoxib a fost observată retenția de lichide și edeme. De aceea, celecoxib trebuie administrat cu prudență la pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă, disfuncție ventriculară stângă sau hipertensiune arterială, precum și la pacienții cu edeme preexistente de orice altă etiologie, deoarece inhibarea sintezei prostaglandinelor poate duce la deteriorarea funcției renale și retenție hidrică. De asemenea, este necesară prudență la pacienții tratați cu diuretice sau care prezintă risc de hipovolemie.

#### Hipertensiune arterială

Celecoxib poate determina debutul hipertensiunii arteriale sau agravarea hipertensiunii arteriale pre-existente, ambele putând contribui la o incidență crescută a evenimentelor adverse cardiovasculare. De aceea, tensiunea arterială trebuie monitorizată îndeaproape pe durata inițierii tratamentului cu celecoxib și pe parcursul tratamentului.

#### Efecte hepatice și renale

Disfuncția renală sau disfuncția hepatică și, în special, disfuncția cardiacă, sunt mai posibile la vârstnici; de aceea, la vârstnici este necesară supraveghere medicală atentă.

AINS, inclusiv celecoxib pot produce toxicitate renală. Studiile clinice cu celecoxib au demonstrat că efectele renale sunt similare cu cele observate în cazul tratamentului cu AINS. Pacienții cu cel mai mare risc de toxicitate renală sunt cei cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă, disfuncție hepatică, pacienții tratați cu diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, precum și persoanele vârstnice. Acești pacienți trebuie monitorizați atent în timpul tratamentului cu celecoxib.

Au fost raportate la administrarea de celecoxib unele cazuri de reacții hepatice severe, inclusiv hepatită fulminantă (în unele cazuri letală), necroză hepatică și insuficiență hepatică (în unele cazuri letală sau care necesită transplant hepatic). Dintre cazurile pentru care a fost raportat timpul până la debutul evenimentului advers, cele mai multe evenimente adverse hepatice au apărut în decurs de o lună de la inițierea tratamentului cu celecoxib (vezi pct. 4.8).

Dacă în timpul tratamentului apar disfuncții ale oricărui organ sau ale oricărui sistem dintre cele menționate mai sus, trebuie luate măsurile corespunzătoare și trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu celecoxib.

#### Inhibarea CYP2D6

Celecoxib inhibă CYP2D6. Deși această enzimă nu este puternic inhibată, poate fi necesară stabilirea individuală a dozei pentru medicamentele metabolizate prin intermediul CYP2D6 (vezi pct. 4.5).

#### Metabolizatori lenti prin intermediul CYP2C9

Pacienții cunoscuți ca metabolizatori lenti prin intermediul CYP2C9 trebuie tratați cu prudență (vezi pct. 5.2).

#### Reacții cutanate și reacții de hipersensibilitate sistemice

Asociat tratamentului cu celecoxib au fost raportate foarte rar reacții cutanate grave, unele letale, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică (vezi pct. 4.8). Riscul cel mai mare de apariție al acestor reacții pare a fi la începutul tratamentului: debutul acestor reacții a avut loc în prima lună de tratament, în majoritatea cazurilor. La pacienții tratați cu celecoxib au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave (inclusiv anafilaxie, angioedem și erupții induse de medicament asociate cu eozinofilie și simptome sistemice - DRESS sau sindrom de hipersensibilitate) (vezi pct. 4.8). Pacienții cu antecedente de alergii la sulfonamide sau la orice alt medicament pot prezenta un risc mai mare de apariție a reacțiilor cutanate grave sau a celor de hipersensibilitate (vezi pct. 4.3). La primele semne de erupție cutanată, leziune mucoasă sau orice alt semn de hipersensibilitate, tratamentul cu celecoxib trebuie întrerupt.

#### Generale

Celecoxibul poate masca febra și alte semne de inflamație.

#### Utilizarea împreună cu anticoagulante orale

La pacienții tratați concomitent cu warfarină au fost raportate hemoragii grave, unele dintre acestea letale. A fost raportată creșterea timpului de protrombină (INR) în cazul tratamentului concomitent. Prin urmare, acesta trebuie monitorizat îndeaproape la pacienții la care se administrează anticoagulante orale de tip cumarinic/warfarină, în special la inițierea tratamentului cu celecoxib sau la modificarea dozei de celecoxib (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă de anticoagulante împreună cu AINS poate crește riscul de hemoragie. Se recomandă prudență în cazul tratamentului concomitent cu celecoxib și warfarină sau alte anticoagulante orale, inclusiv anticoagulante de tip nou (de exemplu, apixaban, dabigatran și rivaroxaban).

#### Excipienți

##### *Lactoză*

Celecoxib Teva BV conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

##### *Sodiu*

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Interacțiuni farmacodinamice

#### Anticoagulante

Efectul anticoagulant trebuie monitorizat la pacienții tratați concomitent cu warfarină sau alte anticoagulante cumarinice, în mod deosebit în primele zile de la debutul tratamentului sau de la modificarea dozei de celecoxib, deoarece la acești pacienți există un risc crescut pentru complicațiile hemoragice. De aceea, la pacienții tratați cu anticoagulante orale, timpul de protrombină INR trebuie atent monitorizat, mai ales în primele zile de la debutul tratamentului cu celecoxib sau în timpul modificării dozei de celecoxib (vezi pct. 4.4). Au fost raportate hemoragii asociate creșterii timpului de protrombină, uneori letale, mai ales la vârstnicii tratați concomitent cu celecoxib și warfarină.

#### *Antihipertensive*

AINS pot reduce efectul medicamentelor antihipertensive, inclusiv inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, diuretice și beta-blocante. Similar AINS, riscul de insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă, poate crește la unii pacienți cu disfuncție renală (de exemplu pacienți

deshidratați, pacienți tratați cu diuretice sau vârstnici) atunci când inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniștii receptorilor pentru angiotensină II și/sau diureticele sunt utilizate concomitent cu AINS, inclusiv cu celecoxib. De aceea, aceste administrări concomitente trebuie efectuate cu prudență, în special la pacienții vârstnici. Pacienții trebuie hidratați în mod adecvat, iar funcția renală trebuie monitorizată după inițierea terapiei concomitente și periodic în timpul acesteia.

Într-un studiu clinic de 28 zile efectuat la pacienți cu hipertensiune arterială de gradul I și II controlată cu lisinopril, administrarea de celecoxib în doză de 200 mg de două ori pe zi nu a determinat creșteri clinic semnificative ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice medii zilnice, măsurate prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale timp de 24 ore, comparativ cu placebo. Dintre pacienții tratați cu celecoxib în doză de 200 mg de două ori pe zi, 48% au fost considerați ca nu au răspuns la terapia cu lisinopril la vizita medicală finală (lipsa răspunsului terapeutic a fost definită fie ca tensiune arterială diastolică măsurată la manșetă >90 mmHg, fie prin creștere a tensiunii arteriale diastolice măsurate la manșetă > 10%, comparativ cu valoarea inițială), în comparație cu 27% dintre pacienții la care s-a administrat placebo; această diferență a fost semnificativă statistic.

#### *Ciclosporină și tacrolimus*

Administrarea concomitentă de AINS și ciclosporină sau tacrolimus poate crește efectul nefrotoxic al ciclosporinei și, respectiv, al tacrolimusului. Funcția renală trebuie monitorizată atunci când celecoxibul este administrat concomitent cu aceste medicamente.

#### *Acid acetilsalicilic*

Celecoxib poate fi utilizat în asociere cu doze mici de acid acetilsalicilic, dar nu este un substituent al acidului acetilsalicilic în profilaxia afecțiunilor cardiovasculare (CV). În studiile comunicate a fost prezentat riscul crescut de ulceratii sau alte complicații gastro-intestinale în cazul administrării concomitente de acid acetilsalicilic în doze mici, comparativ cu situațiile în care a fost administrat numai celecoxib (vezi pct. 5.1).

#### Interacțiuni farmacocinetice

##### Efectele celecoxibului asupra altor medicamente

#### *Inhibarea CYP2D6*

Celecoxibul este un inhibitor al CYP2D6. Concentrațiile plasmatice ale medicamentelor care constituie un substrat pentru această enzimă pot crește în cazul tratamentului concomitent cu celecoxib. Exemple de medicamente care sunt metabolizate prin intermediul CYP2D6 sunt: antidepresivele (triciclice și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei - ISRS), neurolepticele, antiaritmicele etc. Pot fi necesare stabiliri individualizate ale dozelor substraturilor enzimei CYP2D6 atunci când se inițiază tratamentul cu celecoxib sau în timpul creșterii dozelor sau la terminarea tratamentului cu celecoxib.

Administrarea concomitentă de celecoxib 200 mg de două ori pe zi a condus la creșteri de 2,6 ori și de 1,5 ori ale concentrațiilor plasmatice ale dextrometorfanului și, respectiv, metoprololului (substraturi pentru CYP2D6). Aceste creșteri se datorează inhibării de către celecoxib a metabolismului substraturilor pentru CYP2D6.

#### *Inhibarea CYP2C19*

Studiile *in vitro* au demonstrat un oarecare potențial de inhibare a metabolizării prin intermediul CYP2C19. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestui efect observat *in vitro*. Exemple de medicamente metabolizate prin intermediul CYP2C19 sunt diazepamul, citalopramul și imipramina.

#### *Metotrexat*

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, celecoxibul nu a influențat semnificativ statistic farmacocinetica (clearance-ul plasmatic sau renal) metotrexatului (la dozele utilizate în reumatologie). Totuși, la inițierea sau întreruperea tratamentului cu celecoxib, pacienții trebuie supravegheați cu atenție pentru a decela eventualele fenomene toxice induse de asocierea celor două medicamente.

#### *Litiu*

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă de celecoxib în doză de 200 mg de două ori pe zi și litiu în doză de 450 mg de două ori pe zi a dus la o creștere medie a concentrației plasmatice maxime a litiului ( $C_{max}$ ) cu 16% și a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a litiului cu 18%. De aceea, pacienții tratați cu litiu trebuie supravegheați cu atenție la inițierea sau întreruperea tratamentului cu celecoxib.

#### *Contraceptive orale*

Într-un studiu de interacțiune, celecoxibul nu a influențat în mod semnificativ clinic farmacocinetica contraceptivelor cu administrare orală (1 mg noretisteron/35 micrograme etinilestradiol).

#### *Glibenclamidă/tolbutamidă*

Celecoxib nu modifică relevant clinic farmacocinetica tolbutamidei (substrat pentru CYP2C9) sau glibenclamidei.

#### *Efectele altor medicamente asupra celecoxibului*

##### *Metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C9*

La subiecții care sunt metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C9 și care au prezentat expunere sistemică crescută la celecoxib, tratamentul concomitent cu inhibitori de CYP2C9 precum fluconazol poate determina creșteri suplimentare ale expunerii la celecoxib. Astfel de administrări concomitente trebuie evitate la subiecții cunoscuți a fi metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C9 (vezi pct. 4.2 și 5.2).

##### *Inhibitori și inductori ai CYP2C9*

Deoarece celecoxibul este metabolizat îndeosebi prin intermediul CYP2C9, acesta trebuie administrat la jumătate din doza recomandată în cazul pacienților tratați cu fluconazol. Administrarea concomitentă a unei doze unice de celecoxib 200 mg cu o doză de fluconazol 200 mg o dată pe zi (inhibitor puternic al CYP2C9), a dus la creșterea medie a  $C_{max}$  a celecoxibului cu 60% și a ASC a celecoxibului cu 130%. Administrarea concomitentă cu inductori ai CYP2C9, cum sunt rifampicina, carbamazepina și barbituricele, poate reduce concentrațiile plasmatice ale celecoxibului.

##### *Ketoconazol și antiacide*

Nu a fost observată modificarea farmacocineticii celecoxibului de către ketoconazol sau antiacide.

##### *Copii și adolescenți*

Studii de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcină

Studiile la animale (șobolan și iepure) au demonstrat fenomene de toxicitate asupra funcției de reproducere, inclusiv malformații (vezi pct. 4.3 și 5.3). Inhibarea sintezei de prostaglandine poate avea efect nefavorabil asupra sarcinii. Datele provenite din studii epidemiologice sugerează un risc crescut de avort spontan după utilizarea de inhibitori ai sintezei de prostaglandine în stadiile inițiale ale sarcinii. Riscul potențial pentru

om în timpul sarcinii nu este cunoscut, dar nu poate fi exclus. Celecoxibul poate provoca hipotonie uterină inerție uterină și închiderea prematură a canalului arterial în ultimul trimestru.

În cursul celui de-al doilea sau al celui de-al treilea trimestru de sarcină, AINS, inclusiv celecoxibul, pot cauza disfuncție renală fetală, care poate conduce la reducerea volumului de lichid amniotic sau oligohidramnios în cazuri severe. Aceste efecte pot apărea la scurt timp după inițierea tratamentului și, de obicei, sunt reversibile după întreruperea administrării.

Tratamentul cu celecoxib este contraindicat în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă (vezi pct. 4.3). Dacă femeia rămâne gravidă în timpul tratamentului cu celecoxib, acesta trebuie întrerupt.

#### Alăptare

Celecoxibul este excretat în laptele femelelor de șobolan în concentrații similare cu cele plasmatice. Administrarea de celecoxib la un număr limitat de femei care alăptează a demonstrat un foarte mic pasaj de celecoxib în laptele matern. Femeile tratate cu celecoxib nu trebuie să alăpteze.

#### Fertilitatea

Pe baza mecanismului de acțiune, utilizarea AINS, inclusiv a celecoxibului, poate întârzia sau împiedica rupura foliculilor ovarieni, ceea ce a fost asociat cu infertilitate reversibilă la unele femei.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Celecoxib poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care prezintă amețeli, vertij sau somnolență în timpul tratamentului cu celecoxib nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și clasificate după frecvență în **Tabelul 1**, reflectând datele din următoarele surse:

- Reacțiile adverse raportate la pacienți cu artroză și pacienți cu poliartrită reumatoidă, cu rate de incidență mai mari de 0,01% și mai mari decât cele raportate pentru placebo pe parcursul a 12 studii clinice controlate placebo și/sau activ, cu o durată de până la 12 săptămâni, cu doze zilnice de celecoxib de la 100 mg până la 800 mg. În studiile suplimentare în care s-au utilizat medicamente AINS non-selective drept comparatori, aproximativ 7400 de pacienți cu artrită au fost tratați cu celecoxib în doze zilnice de până la 800 mg, incluzând aproximativ 2300 de pacienți tratați timp de 1 an sau mai mult. Reacțiile adverse observate la administrarea de celecoxib în aceste studii suplimentare au fost în concordanță cu cele observate la pacienții cu artroză și poliartrită reumatoidă prezentate în **Tabelul 1**.
- Reacții adverse raportate cu rate de incidență mai mari decât cele raportate pentru placebo, la pacienți tratați cu celecoxib 400 mg o dată pe zi, în studii pe termen lung de prevenție a polipilor, cu o durată de până la 3 ani (studiile Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) și Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PreSAP), vezi pct. 5.1, siguranța Cardiovasculară – studii pe termen lung implicând subiecți cu polipi adenomatoși sporadici).
- Reacțiile adverse raportate spontan după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate într-o perioadă de timp în care se estimează că au fost tratați cu celecoxib > 70 de milioane de pacienți (doze, durată și indicații diferite). Chiar dacă acestea au fost identificate ca reacții din raportările după punerea pe piață, au fost consultate datele provenite din studii clinice pentru a estima frecvența. Frecvențele sunt bazate pe o meta-analiză cumulativă cu agregarea studiilor clinice reprezentând o expunere la 38102 pacienți.

**Tabelul 1. Reacțiile adverse la medicament raportate în cadrul studiilor clinice cu celecoxib și în cadrul experienței de după punerea pe piață (Termeni MedDRA)<sup>1,2</sup>**

| Clasa de aparate, sisteme și organe        | Frecvența reacțiilor adverse la medicament |                                                                                                |                                                        |                                    |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                             |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
|                                            | Foarte frecvente (≥1/10)                   | Frecvente (≥1/100 și <1/10)                                                                    | Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)                | Rare (≥1/10000 și <1/1000)         | Foarte rare (<1/10000)                                                                                                                                                                                                   | Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile) |
| <b>Infecții și infestări</b>               |                                            | Sinuzită, infecții ale tractului respirator superior, faringită, infecții ale tractului urinar |                                                        |                                    |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                             |
| <b>Tulburări hematologice și limfatice</b> |                                            |                                                                                                | Anemie                                                 | Leucopenie, trombocitopenie        | Pancitopenie <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                                |                                                                             |
| <b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>   |                                            | Hipersensibilitate                                                                             |                                                        |                                    | Șoc anafilactic <sup>4</sup> , reacție anafilactică <sup>4</sup>                                                                                                                                                         |                                                                             |
| <b>Tulburări metabolice și de nutriție</b> |                                            |                                                                                                | Hiperkaliemie                                          |                                    |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                             |
| <b>Tulburări psihice</b>                   |                                            | Insomnie                                                                                       | Anxietate, depresie, oboseală                          | Confuzie, halucinații <sup>4</sup> |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                             |
| <b>Tulburări ale sistemului nervos</b>     |                                            | Amețeli, hipertonie, cefalee <sup>4</sup>                                                      | Infarct cerebral <sup>1</sup> , parestezie, somnolență | Ataxie, modificare a gustului      | Hemoragie intracraniană (inclusiv hemoragie intracraniană letală) <sup>4</sup> , meningită aseptică <sup>4</sup> , epilepsie (inclusiv agravare a epilepsiei) <sup>4</sup> , ageuzie <sup>4</sup> , anosmie <sup>4</sup> |                                                                             |
| <b>Tulburări oculare</b>                   |                                            |                                                                                                | Vedere încețoșată, conjunctivită <sup>4</sup>          | Hemoragie oculară <sup>4</sup>     | Ocluzie a arterei retiniene <sup>4</sup> , ocluzie a venei retiniene <sup>4</sup>                                                                                                                                        |                                                                             |

|                                                         |                                                                                     |                                                                                                                        |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                     |  |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Tulburări acustice și vestibulare</b>                |                                                                                     |                                                                                                                        | Tinnitus, hipoacuzie <sup>1</sup>                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                     |  |
| <b>Tulburări cardiace</b>                               |                                                                                     | Infarct miocardic <sup>1</sup>                                                                                         | Insuficiență cardiacă, palpitații, tahicardie                                                                                   | Aritmie <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                     |  |
| <b>Tulburări vasculare</b>                              | Hipertensiune arterială <sup>1</sup> (inclusiv agravare a hipertensiunii arteriale) |                                                                                                                        |                                                                                                                                 | Embolism pulmonar <sup>4</sup> , eritem cutanat <sup>4</sup>                                                                                                                                                                   | Vasculită <sup>4</sup>                                                                                                                                                              |  |
| <b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b> |                                                                                     | Rinită, tuse, dispnee <sup>1</sup>                                                                                     | Bronhospasm <sup>4</sup>                                                                                                        | Pneumonită <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                     |  |
| <b>Tulburări gastro-intestinale</b>                     |                                                                                     | Greață <sup>4</sup> , durere abdominală, diaree, dispepsie, flatulență, vărsături <sup>1</sup> , disfagie <sup>1</sup> | Constipație, gastrită, stomatită, inflamație gastrointestinală (inclusiv agravare a inflamațiilor gastrointestinale), eructații | Hemoragie gastro-intestinală <sup>4</sup> , ulcer duodenal, ulcer gastric, ulcer esofagian, ulcer intestinal, ulcer intestinal de mari dimensiuni, perforație intestinală, esofagită, melenă, pancreatită, colită <sup>4</sup> |                                                                                                                                                                                     |  |
| <b>Tulburări hepatobiliare</b>                          |                                                                                     |                                                                                                                        | Disfuncție hepatică, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice (inclusiv concentrații serice crescute de TGO și TGP)   | Hepatită <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                                          | Insuficiență hepatică <sup>4</sup> (uneori letală sau necesitând transplant hepatic), hepatită fulminantă <sup>4</sup> (uneori cu evoluție letală), necroză hepatică <sup>4</sup> , |  |

|                                                                                  |  |                                                                |                                                                                        |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                  |  |                                                                |                                                                                        |                                                                             | colestază <sup>4</sup> ,<br>hepatită<br>colestatică <sup>4</sup> ,<br>icter <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |
| <b>Afecțiuni<br/>cutanate și<br/>ale țesutului<br/>subcutanat</b>                |  | Erupție<br>cutanată, prurit<br>(include prurit<br>generalizat) | Urticarie,<br>echimoze <sup>4</sup>                                                    | Angioedem <sup>4</sup> ,<br>alopecie,<br>fotosensibilitate                  | Dermatită<br>exfoliativă <sup>4</sup> ,<br>eritem<br>polimorf <sup>4</sup> ,<br>sindrom<br>Stevens-<br>Johnson <sup>4</sup> ,<br>necroliză<br>epidermică<br>toxică <sup>4</sup> ,<br>erupție<br>indusă de<br>medicamente<br>cu<br>eozinofilie și<br>simptome<br>sistemice<br>(DRESS) <sup>4</sup> ,<br>pustuloză<br>exantematoasă<br>acută<br>generalizată<br>(AGEP) <sup>4</sup> ,<br>dermatită<br>buloasă <sup>4</sup> |                                                                                  |
| <b>Tulburări<br/>musculo-<br/>scheletice și<br/>ale țesutului<br/>conjunctiv</b> |  | Artralgie <sup>4</sup>                                         | Spasme<br>musculare<br>(crampe la<br>nivelul<br>membrelor<br>inferioare)               |                                                                             | Miozită <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                  |
| <b>Tulburări<br/>renale și<br/>ale căilor<br/>urinare</b>                        |  |                                                                | Creștere a<br>creatinine<br>miei,<br>creștere a<br>concentra<br>ției serice<br>a ureei | Insuficiență<br>renală<br>acută <sup>4</sup> ,<br>hiponatremie <sup>4</sup> | Nefrită<br>tubulointerst<br>ițială <sup>4</sup> ,<br>sindrom<br>nefrotic <sup>4</sup> ,<br>glomerulone<br>frită cu<br>leziuni<br>minime <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                  |
| <b>Tulburări ale<br/>aparatului<br/>genital și<br/>sânului</b>                   |  |                                                                |                                                                                        | Tulburare<br>menstruală <sup>4</sup>                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Infertilitate<br>feminină<br>(scăderea<br>fertilității<br>feminine) <sup>3</sup> |

|                                                                            |  |                                                           |                                           |  |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--|--|--|
| <b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>            |  | Boală similară gripei, edem periferic/retenție de lichide | Edem facial, dureri toracice <sup>4</sup> |  |  |  |
| <b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b> |  | Leziuni (leziuni accidentale)                             |                                           |  |  |  |

TGO serică - transaminaza glutamică oxaloacetică serică

TGP serică - transaminaza glutamică piruvică serică

<sup>1</sup> Reacții adverse care au fost raportate în studii de prevenție a polipilor, la pacienți tratați cu celecoxib 400 mg o dată pe zi, în 2 studii clinice cu durată de până la 3 ani (studiile APC și PreSAP). Reacțiile adverse menționate mai sus pentru studiile de prevenție a polipilor sunt doar acelea care au fost în prealabil identificate ca urmare a supravegherii medicamentului după punerea pe piață sau care au apărut cu o frecvență mai mare decât în studiile privind artrita.

<sup>2</sup> De asemenea, următoarele reacții adverse până atunci necunoscute, au fost raportate în studiile de prevenție a polipilor, la pacienți tratați cu celecoxib 400 mg o dată pe zi, în 2 studii clinice cu durată de până la 3 ani (studiile APC și PreSAP): **Frecvente:** angină pectorală, sindrom de colon iritabil, nefrolitiază, creștere a creatininemiei, hiperplazie benignă de prostată, creștere în greutate. **Mai puțin frecvente:** infecții cu *Helicobacter pylori*, herpes zoster, erizipel, bronhopneumonie, labirintită, infecții gingivale, lipom, floculații în umoarea vitrească, hemoragie conjunctivală, tromboză venoasă profundă, disfonie, hemoragie hemoroidală, peristaltism accelerat, ulcerații la nivelul cavității bucale, dermatită alergică, adenopatie, nicturie, hemoragie vaginală, mastodinie, fracturi la nivelul membrelor inferioare, creștere a concentrațiilor plasmatice ale sodiului.

<sup>3</sup> Femeile care doresc să rămână gravide sunt excluse din toate studiile clinice; prin urmare, consultarea bazei de date a studiilor clinice pentru frecvența acestui eveniment nu a fost rezonabilă.

<sup>4</sup> Frecvențele sunt bazate pe o meta-analiză cumulativă cu agregarea studiilor clinice reprezentând o expunere la 38102 pacienți.

În datele finale (determinate) ale studiilor APC și PreSAP, la pacienți tratați cu celecoxib 400 mg zilnic pe o durată de până la 3 ani (date cumulate din ambele studii; pentru rezultatele din fiecare studiu vezi pct. 5.1), rata de incidență cu mult mai mare comparativ cu cea raportată în cazul administrării de placebo pentru infarctul miocardic a fost de 7,6 evenimente la 1000 pacienți (mai puțin frecvente) și nu a existat o rata de incidență cu mult mai mare comparativ cu cea raportată în cazul administrării de placebo pentru accidentele vasculare cerebrale (nediferențiate pe tipuri).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Nu există experiență clinică în ceea ce privește supradozajul. Doze unice de 1200 mg celecoxib și doze repetate de până la 1200 mg celecoxib de două ori pe zi au fost administrate subiecților sănătoși timp de nouă zile, fără reacții adverse semnificative clinic. În cazul suspectării unui supradozaj, trebuie luate măsuri adecvate de susținere a funcțiilor vitale, de exemplu evacuarea conținutului gastric, supraveghere medicală și, dacă este necesar, tratament simptomatic. Este puțin probabil ca dializa să fie o metodă eficientă de eliminare a medicamentului, din cauza legării în proporție mare de proteinele plasmatică.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiinflamatoare și antireumatice, nesteroidiene, Coxibi. Cod ATC: M01AH01.

#### Mecanism de acțiune

Celecoxibul este un inhibitor selectiv al ciclooxigenazei-2 (COX-2), în cazul administrării orale la doze terapeutice (200-400 mg pe zi). La aceste doze terapeutice, la voluntarii sănătoși, nu a fost observată o inhibare semnificativă statistic a COX-1 (evidențiată prin inhibarea formării *ex vivo* a tromboxanului B<sub>2</sub> [TxB<sub>2</sub>]).

#### Efecte farmacodinamice

Ciclooxigenaza este responsabilă de formarea de prostaglandine. Au fost identificate două izoforme COX-1 și COX-2. COX-2 este izoenzima care poate fi indusă de stimulii proinflamatori și este considerată ca fiind responsabilă cu precădere de sinteza mediatorilor prostaglandinici ai durerii, inflamației și reacției febrile. De asemenea, COX-2 este implicată în ovulație, nidare și închiderea canalului arterial, reglarea funcției renale și a funcțiilor sistemului nervos central (inducerea reacției febrile, percepția durerii și funcția cognitivă). De asemenea, poate să participe la vindecarea ulcerului. S-a identificat COX-2 în țesuturile din jurul leziunilor ulcerative gastrice la om, dar importanța sa în vindecarea ulcerului nu a fost demonstrată.

Diferențele, în ceea ce privește activitatea antiplachetară, dintre anumite AINS inhibitorii ale COX-1 și inhibitorii selectivi ai COX-2 pot avea implicații clinice la pacienții cu risc de apariție a reacțiilor tromboembolice. Inhibitorii selectivi ai COX-2 diminuează formarea prostaciclinelor sistemice (și, posibil, și a celor endoteliale), fără influențarea tromboxanului plachetar.

Celecoxib este un pirazol diaril substituit, similar din punct de vedere chimic cu alte sulfonamide non-arilaminice (de exemplu tiazide, furosemid), diferit de sulfonamidele arilaminice (cum sunt sulfametoxazolul și alte antibiotice sulfonamidice).

Influențarea formării de TxB<sub>2</sub>, care este un efect dependent de doză, a fost observată la doze mari de celecoxib. Totuși, la subiecții sănătoși, în studiile în care s-au administrat repetat doze mici de 600 mg de două ori pe zi (de trei ori mai mari decât cea mai mare doză recomandată), celecoxibul nu a influențat agregarea plachetară și timpul de sângerare, comparativ cu placebo.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Au fost realizate mai multe studii clinice pentru confirmarea eficacității și siguranței în tratamentul artrozei, poliartritei reumatoide și spondilitei anchilozante. Efectele celecoxibului au fost evaluate în cadrul tratamentului inflamației și durerii din gonartroză și coxartroză, la aproximativ 4200 pacienți, în cadrul studiilor controlate placebo sau activ, cu durata de până la 12 săptămâni. De asemenea, a fost evaluat și în cadrul tratamentului inflamației și durerii din poliartrita reumatoidă, la aproximativ 2100 pacienți, în cadrul studiilor clinice controlate placebo sau activ, cu durata de până la 24 săptămâni. La doze zilnice de 200-400 mg, celecoxib a dus la ameliorarea durerii în primele 24 de ore de la administrare. Celecoxib a fost evaluat pentru tratamentul simptomatic al spondilitei anchilozante la 896 pacienți în cadrul studiilor clinice

controlate placebo sau activ, cu durata de până la 12 săptămâni. În cadrul acestor studii, în cazul administrării de doze de 100 mg de două ori pe zi, 200 mg o dată pe zi, 200 mg de două ori pe zi și 400 mg o dată pe zi, celecoxibul a determinat îmbunătățirea semnificativă a indicilor de durere, de evoluție generală a afecțiunii și de activitate în spondilita anchilozantă.

Au fost realizate cinci studii randomizate, controlate dublu-orb, cu control endoscopic la nivelul etajului gastro-intestinal superior, incluzând aproximativ 4500 pacienți fără ulceratii inițiale (celecoxibul a fost utilizat în doze de 50-400 mg de două ori pe zi). În studiile care au implicat investigații endoscopice, cu durata de 12 săptămâni, celecoxibul (100-800 mg pe zi) a fost asociat cu un risc semnificativ mai mic pentru ulcerul gastro-duodenal, față de naproxen (1000 mg pe zi) și ibuprofen (2400 mg pe zi). Datele privind comparația cu diclofenacul (150 mg pe zi) au fost neconcludente. În două studii cu durata de 12 săptămâni, procentajul pacienților cu ulceratii gastro-duodenale decelate endoscopic nu a fost semnificativ diferit între placebo și celecoxib administrat în doze de 200 mg de două ori pe zi și 400 mg de două ori pe zi.

Într-un studiu prospectiv pe termen lung privind siguranța (studiul CLASS, durata 6-15 luni), 5800 pacienți cu artroză și 2200 pacienți cu poliartrită reumatoidă au fost tratați cu celecoxib în doză de 400 mg de două ori pe zi (valoare de 4 ori și, respectiv, de 2 ori mai mare decât dozele terapeutice recomandate în artroză și poliartrita reumatoidă), ibuprofen în doză de 800 mg de trei ori pe zi sau diclofenac în doză de 75 mg de două ori pe zi (ambele la valoarea dozelor terapeutice). 22% din pacienții înrolați au utilizat concomitent doze mici de acid acetilsalicilic ( $\leq 325$  mg pe zi), mai ales pentru profilaxie cardiovasculară (CV). În cazul criteriului principal final de evaluare – ulcerule complicate (definite ca hemoragii, perforații sau obstrucții gastro-intestinale), celecoxibul nu a prezentat diferențe statistic semnificative față de tratamentul în monoterapie cu ibuprofen sau diclofenac. De asemenea, în ceea ce privește ulcerule complicate, grupul tratat concomitent cu AINS nu a prezentat diferențe semnificative statistic (risc relativ 0,77, ÎI 95% 0,41-1,46, pentru toată durata studiului). În cazul criteriului combinat final de evaluare – ulcerule complicate și simptomatice – incidența a fost semnificativ mai mică în cazul grupului tratat cu celecoxib față de grupul tratat cu AINS, cu risc relativ 0,66, ÎI 95% 0,45-0,97, dar nu și față de grupul tratat cu diclofenac. Pacienții tratați concomitent cu celecoxib și acid acetilsalicilic în doze mici au prezentat o rată de 4 ori mai mare a ulcerelor complicate, față de cei tratați numai cu celecoxib. Incidența clinic semnificativă a diminuării concentrației de hemoglobină ( $>2$  g/dl), confirmată prin teste repetate, a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu celecoxib, față de grupul tratat cu AINS (risc relativ 0,29, ÎI 95% 0,17-0,48). Incidența semnificativ mai mică a acestui eveniment în cazul celecoxibului s-a menținut și în prezența și în absența tratamentului cu acid acetilsalicilic.

Într-un studiu prospectiv randomizat de siguranță, cu o durată de 24 de săptămâni, efectuat la pacienți cu vârsta  $\geq 60$  ani sau cu antecedente de ulcer gastro-duodenal [nu au fost incluși pacienții care utilizau acid acetilsalicilic (AAS)], procentul de pacienți cu scăderi ale hemoglobinei ( $\geq 2$  g/dl) și/sau ale hematocritului ( $\geq 10\%$ ) dovedite sau presupuse a fi de etiologie gastro-intestinală, a fost mai mic în cazul pacienților tratați cu celecoxib în doză de 200 mg de două ori pe zi (N=2238) față de pacienții tratați cu diclofenac sub formă de comprimate cu eliberare prelungită în doză de 75 mg de două ori pe zi și cu omeprazol în doză de 20 mg o dată pe zi (N=2246) (0,2% față de 1,1% pentru etiologia gastro-intestinală dovedită,  $p = 0,004$ ; 0,4% față de 2,4% pentru etiologia gastro-intestinală presupusă,  $p = 0,0001$ ). Ratele de apariție a complicațiilor gastrointestinale manifestate clinic cum sunt perforație, obstrucție sau hemoragie au fost foarte scăzute și fără diferențe între grupurile de tratament (4-5 pe grup).

#### Siguranța cardiovasculară – studii pe termen lung implicând subiecți cu polipi adenomatoși sporadici

Au fost efectuate două studii cu celecoxib în care au fost incluși subiecți cu polipi adenomatoși sporadici, adică studiul APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) și studiul PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). În studiul APC, a existat o creștere dependentă de doză în ceea ce privește criteriul de evaluare final compus care a luat în considerare decesul de cauză cardiovasculară (CV), infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral (atribuit) în cazul administrării de celecoxib față de administrarea

de placebo, pe parcursul a 3 ani de tratament. Studiul PreSAP nu a demonstrat un risc crescut statistic semnificativ pentru același criteriu de evaluare final compus.

În cadrul studiului APC, riscurile relative comparativ cu placebo pentru un criteriu de evaluare final compus (atribuit), incluzând deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral, a fost de 3,4 (ÎI 95% 1,4-8,5 ) pentru celecoxib administrat în doză de 400 mg de două ori pe zi și de 2,8 (ÎI 95% 1,1-7,2) pentru celecoxib administrat în doză de 200 mg de două ori pe zi. Ratele cumulative pentru acest criteriu de evaluare final compus, pe o perioadă de 3 ani, au fost de 3,0% (20/671 subiecți) și respectiv de 2,5% (17/685 subiecți) comparativ cu 0,9% (6/679 subiecți) pentru placebo. Creșterile observate în ambele grupuri tratate cu celecoxib, comparativ cu placebo, au fost determinate în principal de incidența crescută de infarct miocardic.

În studiul PreSAP, riscul relativ, comparativ cu placebo, pentru același criteriu de evaluare final compus (atribuit) a fost de 1,2 (ÎI 95% 0,6-2,4) pentru celecoxib administrat în doză de 400 mg o dată pe zi. Ratele cumulative pentru acest criteriu final compus, pe o perioadă de 3 ani, au fost de 2,3% (12/933 subiecți) și respectiv de 1,9% (12/628 subiecți). Incidența infarctului miocardic (atribuit) a fost de 1,0% (9/933 subiecți) pentru celecoxib administrat în doză de 400 mg o dată pe zi și de 0,6% (4/628 subiecți) pentru placebo.

Datele provenite dintr-un al treilea studiu de lungă durată, ADAPT (Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) nu au indicat un risc cardiovascular (CV) semnificativ crescut pentru celecoxib administrat în doză de 200 mg de două ori pe zi, comparativ cu placebo. Riscul relativ comparativ cu placebo pentru un criteriu de evaluare final compus similar (deces CV, infarct miocardic, accident vascular cerebral) a fost de 1,14 (ÎI 95% 0,61-2,15) pentru celecoxib administrat în doză de 200 mg de două ori pe zi. Incidența infarctului miocardic a fost de 1,1% (8/717 pacienți) pentru celecoxib administrat în doză de 200 mg de două ori pe zi și de 1,2% (13/1070 pacienți) pentru placebo.

#### Evaluarea prospectivă randomizată a siguranței integrate cu celecoxib față de ibuprofen sau naproxen (PRECISION)

Studiul PRECISION a fost un studiu dublu-orb privind siguranța cardiovasculară la pacienții cu osteoartrită (OA) sau poliartrită reumatoidă (PAR) cu boală cardiovasculară existentă sau cu risc crescut de boală cardiovasculară, care a comparat celecoxib (200-400 mg pe zi) cu naproxen (750-1000 mg pe zi) și ibuprofen (1800-2400 mg pe zi). Criteriul principal final de evaluare, Tripla Terapie Antiplachetară (TTA), a fost un criteriu compus atribuit în mod independent care a luat în considerare decesul de cauză cardiovasculară (inclusiv decesul de cauză hemoragică), infarctul miocardic neletal sau accidentul vascular cerebral neletal. Studiul a fost planificat cu o putere de 80% pentru a evalua non-inferioritatea. Tuturor pacienților li s-a prescris esomeprazol în regim deschis (20-40 mg) pentru protecție gastrică. Pacienților care erau sub tratament cu acid acetilsalicilic în doză mică le-a fost permis să continue tratamentul; la momentul inițial, aproape jumătate dintre subiecți erau sub tratament cu acid acetilsalicilic (aspirină). Criteriile finale de evaluare secundare și terțiare au inclus rezultate cardiovasculare, gastro-intestinale și renale. Doza medie administrată a fost de 209±37 mg/zi pentru celecoxib, 2045±246 pentru ibuprofen și 852±103 pentru naproxen.

În ceea ce privește criteriul principal final de evaluare, celecoxib, comparativ cu naproxen sau ibuprofen, a îndeplinit toate cele patru cerințe pre-specificate privind non-inferioritatea, vezi tabelul 2.

Celelalte criterii finale de evaluare secundare și terțiare atribuite în mod independent au inclus rezultate cardiovasculare, gastro-intestinale și renale. Suplimentar, a existat un sub-studiu cu durata de 4 luni care s-a axat pe efectele celor trei medicamente asupra tensiunii arteriale, conform măsurării prin monitorizare ambulatorie (ABPM).

#### **Tabelul 2. Analiza primară a criteriului final de evaluare compus TTA atribuit**

##### **Analiza de tip intenție de tratament (ITT, până în luna 30)**

|                                                                                             | <b>Celecoxib 100-200 mg de două ori pe zi</b> | <b>Ibuprofen 600-800 mg de trei ori pe zi</b> | <b>Naproxen 375-500 mg de două ori pe zi</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| N                                                                                           | 8 072                                         | 8 040                                         | 7 969                                        |
| Subiecți cu evenimente                                                                      | 188 (2,3%)                                    | 218 (2,7%)                                    | 201 (2,5%)                                   |
| Comparație între perechi                                                                    | <b>Celecoxib față de naproxen</b>             | <b>Celecoxib față de ibuprofen</b>            | <b>Ibuprofen față de naproxen</b>            |
| RR (Î 95%)                                                                                  | 0,93 (0,76; 1,13)                             | 0,86 (0,70; 1,04)                             | 1,08 (0,89; 1,31)                            |
| <b>Analiza de tip intenție de tratament modificată (MITT, pe tratament până în luna 43)</b> |                                               |                                               |                                              |
|                                                                                             | <b>Celecoxib 100-200 mg de două ori pe zi</b> | <b>Ibuprofen 600-800 mg de trei ori pe zi</b> | <b>Naproxen 375-500 mg de două ori pe zi</b> |
| N                                                                                           | 8 030                                         | 7 990                                         | 7 933                                        |
| Subiecți cu evenimente                                                                      | 134 (1,7%)                                    | 155 (1,9%)                                    | 144 (1,8%)                                   |
| Comparație între perechi                                                                    | <b>Celecoxib față de naproxen</b>             | <b>Celecoxib față de ibuprofen</b>            | <b>Ibuprofen față de naproxen</b>            |
| RR (Î 95%)                                                                                  | 0,90 (0,72; 1,14)                             | 0,81 (0,64; 1,02)                             | 1,12 (0,889; 1,40)                           |

RR – raport de risc

Rezultatele au fost per global numeric similare în grupurile cu celecoxib și cu comparator în ceea ce privește criteriile finale de evaluare secundare și terțiare și, per global, nu au existat constatări neașteptate privind siguranța.

Luat în considerare împreună, studiul PRECISION indică faptul că celecoxib, în cea mai mică doză aprobată de 100 mg de două ori pe zi, este non-inferior față de ibuprofen administrat în doze 600 mg–800 mg de trei ori pe zi sau naproxen administrat în doze 375 mg–500 mg de două ori pe zi, în ceea ce privește reacțiile adverse cardiovasculare. Riscurile cardiovasculare ale clasei de AINS, inclusiv coxibii, sunt dependente de doză; prin urmare, rezultatele pentru celecoxib 200 mg pe zi asupra criteriului final de evaluare cardiovascular compus nu pot fi extrapolate la scheme de administrare care utilizează doze mai mari de celecoxib.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Celecoxibul este bine absorbit din tubul digestiv, atingând concentrația plasmatică maximă după aproximativ 2-3 ore. Administrarea concomitentă cu alimente (bogate în grăsimi) întârzie absorbția celecoxibului cu aproximativ 1 oră, având ca rezultat un  $T_{max}$  de aproximativ 4 ore și crește biodisponibilitatea cu aproximativ 20%.

La voluntari adulți sănătoși, expunerea sistemică globală (ASC) la celecoxib a fost echivalentă atunci când celecoxib a fost administrat sub formă de capsulă intactă sau conținutul capsulei stropite pe sos de mere. Nu au existat modificări semnificative ale  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  sau  $T_{1/2}$  după administrarea conținutului capsulei pe sos de mere.

### Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 97% la concentrațiile plasmatică terapeutice, medicamentul nefiind legat preferențial de eritrocite.

### Metabolizare

Metabolizarea celecoxibului este mediată în principal prin intermediul citocromului P450 2C9. În plasma umană au fost identificați trei metaboliți și anume un alcool primar, acidul carboxilic corespunzător și glucurono-conjugatul acestuia, inactivi din punct de vedere al inhibării COX-1 sau COX-2.

Activitatea citocromului P450 2C9 este redusă la subiecții cu polimorfism genetic care duce la scăderea activității enzimatice, cum sunt genotipurile homozigote pentru polimorfismul CYP2C9\*3.

Într-un studiu farmacocinetic cu celecoxib administrat în doză de 200 mg o dată pe zi la voluntari sănătoși, cu genotip fie CYP2C9 \*1/\*1, CYP2C9 \*1/\*3 sau CYP2C9 \*3/\*3, medianele  $C_{max}$  și  $ASC_{0-24}$  ale celecoxibului timp de 7 zile au fost de aproximativ 4 ori mai mari și, respectiv, de 7 ori mai mari, la subiecții cu genotip CYP2C9 \*3/\*3, comparativ cu alte genotipuri. În trei studii separate cu doză unică, care au inclus un număr total de 5 subiecți cu genotip CYP2C9 \*3/\*3,  $ASC_{0-24}$  pentru doza unică a crescut de aproximativ 3 ori față de ceea ce înregistrată la metabolizatorii normali. Se estimează că frecvența de apariție a genotipului homozigot \*3/\*3 este de 0,3-1,0% între diferite grupuri etnice.

Celecoxib trebuie administrat cu precauție pacienților cunoscuți sau suspectați a fi metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C9, pe baza antecedentelor/experienței cu alte substraturi ale CYP2C9 (vezi pct. 4.2).

Nu au fost observate diferențe semnificative ale parametrilor farmacocinetici ai celecoxib între persoanele vârstnice afro-americane și cele caucaziene.

Concentrațiile plasmatice de celecoxib sunt crescute cu aproximativ 100% la femeile vârstnice (>65 de ani).

Față de subiecții cu funcție hepatică normală, pacienții cu insuficiență hepatică ușoară au  $C_{max}$  mai mare în medie cu 53% și  $ASC$  mai mare în medie cu 26%. Valorile corespunzătoare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată au fost de 41% și, respectiv, 146%. Capacitatea de metabolizare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată a fost cel mai bine corelată cu valorile albuminemiei. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (albuminemie 25-35 g/l), tratamentul trebuie inițiat cu jumătate din doza recomandată. Nu au fost efectuate studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă (albumină plasmatică <25 g/l) și, ca urmare, celecoxibul este contraindicat la acest grup de pacienți.

Nu există suficientă experiență clinică în ceea ce privește utilizarea celecoxibului în cazul insuficienței renale. Farmacocinetica celecoxibului nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală, dar este improbabil ca aceasta să fie influențată în mod semnificativ. De aceea, se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală. Celecoxibul este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă.

#### Eliminare

Celecoxibul este eliminat predominant prin metabolizare. Mai puțin de 1% din doza administrată este excretată sub formă nemodificată în urină. Variabilitatea individuală în ceea ce privește expunerea la celecoxib este de aproximativ 10 ori. Între limitele valorilor de doze terapeutice din schema de tratament, farmacocinetica celecoxibului este independentă de doză și timp. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 8-12 ore. Concentrația plasmatică la starea de echilibru este atinsă în 5 zile de tratament.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice de siguranță nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea sau carcinogenitatea, cu excepția celor deja menționate la pct. 4.4, 4.6 și 5.1 din RCP.

Celecoxib în doze orale  $\geq 150$  mg/kg/zi (expunere de aproximativ de două ori mai mare decât cea la om în doză de 200 mg de două ori pe zi, conform măsurării prin  $ASC_{0-24}$ ) a produs creșterea incidenței defectelor de sept ventricular, un eveniment rar, și malformații fetale, precum fuziunea coastelor, fuziunea sternbrelelor și malformațiile sternbrelelor, în cazul tratamentului la iepuri în timpul organogenezei. A fost observată o creștere dependentă de doză a herniilor diafragmatice în cazul administrării la șobolan de celecoxib în doze

orale  $\geq 30$  mg/kg/zi (expunere de aproximativ de 6 ori mai mare decât cea la om pe baza ASC<sub>0-24</sub> în doză de 200 mg de două ori pe zi) pe întreaga durată a organogenezei. Aceste efecte par a fi determinate de inhibarea sintezei de prostaglandine.

La șobolani, expunerea la celecoxib în faza incipientă a dezvoltării embrionare a dus la pierderea produsului de concepție pre- și postnatale, precum și reducerea supraviețuirii embrionare/fetale.

Celecoxibul este excretat în lapte la șobolan. Într-un studiu peri- și postnatal efectuat la șobolan, au fost observate fenomene de intoxicație a puilor.

Într-un studiu toxicologic cu durată de 2 ani, efectuat la indivizii de sex masculin tratați cu doze mari a fost observată creșterea frecvenței trombozei la nivelul glandei medulosuprarenale.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei

Laurilsulfat de sodiu  
Lactoză monohidrat  
Crospovidonă tip A  
Povidonă K 29-32  
Stearat de magneziu

#### Învelișul capsulei

Gelatina  
Dioxid de titan (E171)  
Laurilsulfat de sodiu

#### Cerneală de inscripționare (100 mg):

Șelac  
FDC albastru lac de aluminiu (E132)

#### Cerneală de inscripționare (200 mg):

Șelac  
Oxid galben de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere transparente din PVC/Al sau blistere albe opace din PVC/Al care conțin 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 sau 100 de capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem  
Țările de Jos

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15891/2025/01-16

15892/2025/01-16

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Martie 2025

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2025