

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELEBREX 100 mg capsule

CELEBREX 200 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

CELEBREX 100 mg capsule

O capsulă conține celecoxib 100 mg

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 149,70 mg (vezi pct. 4.4).

CELEBREX 200 mg capsule

O capsulă conține celecoxib 200 mg

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 49,80 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

CELEBREX 100 mg, capsule

Capsule gelatinoase tari opace, albe până la aproape albe, marcate cu „100 mg” cu cerneală albastră.

CELEBREX 200 mg, capsule

Capsule gelatinoase tari opace, albe până la aproape albe, marcate cu „200 mg” cu cerneală aurie.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Celebrex este indicat la adulți pentru tratamentul simptomatic al bolii artrozice, poliartritei reumatoide și spondilitei anchilopoitice.

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 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 boală artrozică (a se vedea secțiunile 4.3, 4.4, 4.8 și 5.1).

Boala artrozică: 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 2 săptămâni de tratament beneficiile terapeutice nu sunt evidente, trebuie avute în vedere alte opțiuni terapeutice.

Poliartrita reumatoidă: Doza inițială recomandată este de 200 mg celecoxib pe zi, administrată oral, în 2 prize. Dacă este necesar, doza poate fi ulterior crescută la 200 mg celecoxib de două ori pe zi. Dacă după 2 săptămâni de tratament beneficiile terapeutice nu sunt evidente, trebuie avute în vedere alte opțiuni terapeutice.

Spondilita anchilozantă: Doza zilnică recomandată este de 200 mg administrată o dată pe zi sau în 2 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 2 săptămâni de tratament beneficiile terapeutice nu sunt evidente, trebuie avute în vedere alte opțiuni terapeutice.

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici: Similar cu adulții 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. Precauții speciale sunt recomandate în cazul pacienților vârstnici cu greutatea corporală sub 50 kg (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți: Celecoxib nu este indicat pentru utilizare la copii.

Metabolizatori lenți ai CYP2C9: La pacienții despre care se cunoaște sau se suspectează că sunt metabolizatori lenți ai CYP2C9, pe baza genotipului sau a antecedentelor/experienței anterioare 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).

Insuficiență hepatică: La pacienții cu insuficiență hepatică moderată confirmată și cu valori ale concentrației albuminei plasmatică 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).

Insuficiență renală: Nu există suficientă experiență clinică 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).

Mod de administrare

Administrare orală

Celecoxibul poate fi administrat cu sau fără alimente. Pentru pacienții care prezintă dificultăți la înghițirea capsulelor, conținutul unei capsule de celecoxib poate fi adăugat în sos de mere, orez fiert, iaurt sau piure de banane. În acest scop, întregul conținut al capsulei trebuie să fie golit cu grijă pe o linguriță rasă de sos de mere, orez fiert, iaurt sau piure de banane reci sau la temperatura camerei și trebuie să fie înghițit imediat, cu 240 ml de apă. Conținutul capsulei presărat peste sos de mere, orez fiert sau iaurt este stabil timp de până la 6 ore, la frigider (2-8°C). Conținutul capsulei presărat peste piure de banane nu trebuie păstrat la frigider și trebuie înghițit imediat.

4.3. Contraindicații

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

Antecedente de hipersensibilitate la sulfonamide.

Ulcer gastroduodenal activ sau hemoragii gastrointestinale.

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

Sarcină și femei aflate la vârsta fertilă, în lipsa unor metode contraceptive eficace (vezi pct. 4.5). 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 plasmatică < 25 g/l sau scor Child-Pugh \geq 10).

Pacienți cu clearance al creatininei < 30 ml/min.

Boli inflamatorii intestinale.

Insuficiență cardiacă congestivă (clasă NYHA II-IV).

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

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții gastro-intestinale (GI)

La pacienții tratați cu celecoxib au fost înregistrate complicații la nivelul tractului gastro-intestinal superior și inferior (perforații, ulcerații gastro-intestinale sau hemoragii), uneori fatale. Se recomandă prudență la pacienții cu risc de apariție a complicațiilor gastro-intestinale în urma tratamentului cu AINS, pacienți vârstnici, pacienți care folosesc concomitent AINS sau acid acetilsalicilic sau glucocorticoizi, pacienții care consumă alcool sau pacienții cu antecedente de boli gastro-intestinale, cum sunt ulcerațiile sau hemoragiile gastro-intestinale.

La pacienții care iau acid acetilsalicilic (chiar și în doze mici) concomitent cu celecoxib există un risc crescut al reacțiilor adverse gastro-intestinale (ulcerații sau alte complicații gastro-intestinale). În studiile clinice pe termen lung nu a fost demonstrată o diferență semnificativă între inhibitorii selectivi ai COX-2 + acidul acetilsalicilic și AINS + acidul acetilsalicilic în ceea ce privește profilul de siguranță gastro-intestinală (vezi pct. 5.1).

Utilizarea concomitentă cu AINS

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

Reacții cardiovasculare

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

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

Creșterea relativă a acestui risc pare să fie similară în cazul celor cu sau fără afecțiuni CV cunoscute sau factori de risc CV cunoscuți. Cu toate acestea, pacienții cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute sau factori de risc CV cunoscuți pot fi expuși unui risc mai mare în ceea ce privește incidența absolută, având în vedere rata inițială crescută. Ameliorarea simptomatică și răspunsul terapeutic trebuie reevaluate periodic, mai ales la pacienții cu boală artrozică (vezi pct. 4.2, 4.3, 4.8 și 5.1).

Pacienții cu factori de risc semnificativi pentru afecțiuni 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 trombo-emboliilor cardio-vasculare, datorită lipsei efectelor antiplachetare. De aceea, tratamentele antiplachetare nu trebuie întrerupte (vezi pct. 5.1).

Retenție hidrică și edem

Similar altor medicamente care inhibă sinteza prostaglandinelor, la pacienții tratați cu celecoxib au fost observate fenomene de retenție hidrosalină și edeme. De aceea, celecoxib va fi administrat cu prudență la pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă, disfuncție ventriculară stângă sau hipertensiune arterială, precum și la pacienții cu edeme preexistente din orice altă cauză, deoarece inhibarea sintezei prostaglandinelor poate duce la deteriorarea funcției renale și retenție hidrosalină consecutivă. De asemenea, este necesară prudență la pacienții tratați cu diuretice sau care prezintă risc de hipovolemie.

Hipertensiune arterială

Similar tuturor AINS, celecoxib poate conduce la debutul unei noi hipertensiuni arteriale sau la agravarea hipertensiunii arteriale pre-existente, ambele putând contribui la o incidență crescută a evenimentelor cardiovasculare. De aceea, tensiunea arterială trebuie monitorizată strict pe durata inițierii tratamentului cu celecoxib și pe parcursul tratamentului.

Reacții hepatice și renale

Funcțiile renale sau hepatice compromise 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 (vezi pct. 4.5). 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 fatală), necroliză hepatică și insuficiență hepatică (în unele cazuri fatală sau care necesită transplant hepatic). Dintre cazurile pentru care a fost raportat timpul până la debutul reacției adverse, cele mai multe reacții adverse hepatice au apărut nu mai târziu de o lună de la inițierea tratamentului cu celecoxib (vezi pct. 4.8).

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

Inhibarea CYP2D6

Celecoxibul inhibă CYP2D6. Deși această enzimă nu este puternic inhibată, poate fi necesară reducerea dozei pentru medicamentele metabolizate de CYP2D6 (vezi pct. 4.5).

Metabolizatorii lenti CYP2C9

Pacienții cu metabolizare lentă la nivelul CYP2C9 trebuie tratați cu prudență (vezi pct. 5.2).

Reacții de hipersensibilitate cutanate și sistemice

Asociat tratamentului cu celecoxib au fost raportate foarte rar reacții cutanate grave, unele letale, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză toxică epidermică (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 erupție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) sau sindrom de hipersensibilitate) (vezi pct. 4.8). Pacienții cu antecedente de alergii la sulfonamide sau orice alt medicament alergizant 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.

Informații generale

Celecoxib poate masca febra și alte semne de inflamație.

Utilizarea cu anticoagulante orale

La pacienții tratați concomitent cu warfarină s-au raportat hemoragii severe, unele dintre acestea letale. S-a raportat un timp de protrombină (INR) crescut în cazul tratamentului concomitent cu anticoagulante orale. Prin urmare, acest aspect trebuie monitorizat cu atenție la pacienții cărora li se administrează anticoagulante orale de tip warfarină/cumarină, în special la inițierea tratamentului cu celecoxib sau la modificarea dozei de celecoxib (vezi pct. 4.5). Utilizarea concomitentă de anticoagulante și AINS poate crește riscul de hemoragie. Se recomandă prudență în cazul tratamentului concomitent cu celecoxib și warfarină sau alte anticoagulante orale, inclusiv anticoagulante noi (de exemplu apixaban, dabigatran și rivaroxaban).

Excipienți

Celecoxib 100 mg și 200 mg conține lactoză (149,7 mg și, respectiv, 49,8 mg). Pacienții cu afecțiuni ereditare rare probleme ereditare de intoleranță la galactoză, deficit total Lapp de lactază sau sindrom de malabsorbție glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze folosească acest medicament.

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 INR de protrombină, trebuie atent monitorizat, mai ales în primele zile de la debutul tratamentului cu celecoxib sau de la modificarea 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, precum inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, diuretice și beta blocante. Similar AINS, riscul insuficienței renale acute, de obicei reversibilă, poate crește la unii pacienți cu funcția renală afectată (de exemplu: pacienți deshidratați, pacienți tratați cu diuretice sau vârstnici) dacă inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniștii receptorilor pentru angiotensină II și/sau diureticele sunt utilizate concomitent cu AINS, inclusiv cu celecoxib (vezi pct. 4.4). De aceea, aceste asocieri trebuie utilizate 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 la pacienți cu hipertensiune arterială de gradul I și II controlată cu lisinopril, administrarea de celecoxib 200 mg de două ori pe zi nu a determinat creșteri clinice semnificative, comparativ cu placebo, ale presiunii sanguine sistolice și diastolice medii zilnice, măsurate prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale timp de 24 ore. Dintre pacienții tratați cu celecoxib 200 mg de două ori pe zi, 48% au fost considerați ca non-responsivi la lisinopril la vizita medicală finală (definiți fie prin tensiune arterială diastolică la manșetă >90 mmHg fie prin creșterea tensiunii arteriale diastolice la manșetă > 10%, comparativ cu valoarea inițială), în comparație cu 27% dintre pacienții tratați cu placebo; această diferență a fost semnificativă statistic.

Ciclosporină și tacrolimus

Administrarea concomitentă de AINS și ciclosporină sau tacrolimus poate crește efectul nefrototoxic al ciclosporinei sau tacrolimusului. Funcția renală trebuie monitorizată atunci când celecoxibul este administrat în asociere cu aceste medicamente.

Acid acetilsalicilic

Celecoxibul poate fi folosit în asociere cu doze mici de acid acetilsalicilic, dar nu este un substituent al acidului acetilsalicilic în profilaxia afecțiunilor cardiovasculare. În studiile comunicate, similar altor AINS, 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 izoenzimei CYP2D6. Concentrațiile plasmatice ale medicamentelor care constituie un substrat pentru această enzimă pot crește în cazul tratamentului concomitent cu celecoxib. Medicamentele care sunt metabolizate de CYP2D6 sunt: antidepresivele (tricyclice și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei), neurolepticele, antiaritmicele etc. Pot fi necesare reducerea dozele substraturilor enzimei CYP2D6 atunci când se inițiază tratament cu celecoxib sau creșterea dozelor la terminarea tratamentului cu celecoxib.

Administrarea concomitentă de celecoxib 200 mg de două ori pe zi a determinat creșteri de 2,6 ori și 1,5 ori ale concentrațiilor plasmatice de dextrometorfan și respectiv metoprolol (substraturi pentru CYP2D6). Aceste creșteri sunt cauzate de inhibarea metabolizării substraturilor pentru CYP2D6 de către celecoxib.

Inhibarea CYP2C19

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

Metotrexat

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, celecoxibul nu a afectat 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 metotrexat.

Litiu

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă de celecoxib 200 mg de două ori pe zi și litiu 450 mg de două ori pe zi a dus la o creștere medie a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) cu 16% și a

ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) cu 18%, în cazul litiului. De aceea, pacienții tratați cu litiu trebuie supravegheați cu atenție la inițierea sau întreruperea tratamentului cu celecoxib.

Contraceptivele orale

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

Glibenclamidă/ tolbutamidă

Celecoxibul nu afectează relevant clinic farmacocinetica tolbutamidei (substrat pentru CYP2C9) sau glibenclamidei.

Efectele altor medicamente asupra celecoxibului

Metabolizatori lenți ai CYP2C9

La subiecții care sunt metabolizatori lenți ai CYP2C9 și care au demonstrat expunere sistemică crescută la celecoxib, tratamentul concomitent cu inhibitori de CYP2C9, cum este fluconazolul, poate determina creșteri suplimentare ale expunerii la celecoxib. Astfel de asocieri trebuie evitate la subiecții cunoscuți a fi metabolizatori lenți ai CYP2C9 (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Inhibitori și inductori ai CYP2C9

Deoarece celecoxibul este metabolizat îndeosebi de 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} cu 60% și a ASC cu 130% în cazul celecoxibului. Administrarea concomitentă de inductori ai CYP2C9, cum ar fi 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

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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 afecta negativ sarcina. Datele din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de avort spontan după utilizarea inhibitorilor sintezei de prostaglandine în perioada de început a sarcinii. Riscul potențial pentru om în timpul sarcinii nu este cunoscut, dar nu poate fi exclus. Ca și alte medicamente inhibitorii ale sintezei de prostaglandine, celecoxibul poate induce hipotonie uterină sau închiderea prematură a canalului arterial în cursul ultimului trimestru de sarcină. Tratamentul cu celecoxib este contraindicat în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă (vezi pct. 4.3 și 4.4). Dacă femeia devine gravidă în timpul tratamentului cu celecoxib, acesta trebuie întrerupt.

Dacă sunt utilizate pe parcursul celui de-al doilea sau al treilea trimestru de sarcină, AINS pot provoca fătului insuficiență renală, ceea ce poate duce la reducerea volumului de lichid amniotic sau oligohidramnios în cazuri grave. Aceste reacții pot să apară la scurt timp după inițierea tratamentului și sunt de obicei reversibile. Volumul de lichid amniotic trebuie monitorizat îndeaproape în cazul femeilor gravide care iau celecoxib.

Alăptarea

Celecoxibul este excretat în laptele femelelor de șobolan în concentrații similare cu cele plasmatiche. Administrarea 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 ruperea foliculilor ovarieni, care a fost asociată cu infertilitate reversibilă la unele femei.

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții la care apar 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 enumerate pe aparate, sisteme și organe și clasificate după frecvență în **Tabelul 1**, reflectând date din următoarele surse:

- Reacțiile adverse raportate la pacienți cu osteoartrită și pacienți cu artrită 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 studii suplimentare folosind 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 ale pacienților cu osteoartrită și artrită reumatoidă enumerate 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 prevenția a polipilor, cu o durată de până la 3 ani (studiile privind profilaxia adenomului cu celecoxib - Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) și profilaxia polipilor adenomatoși sporadici colorectali - Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PreSAP)), vezi pct. 5.1, Proprietăți farmacodinamice - 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). Deși acestea au fost identificate drept reacții din raportările ulterioare punerii pe piață, pentru estimarea frecvenței s-au consultat datele din studii clinice. Frecvențele se bazează pe o meta-analiză cumulată prin colectarea globală a datelor din studii reprezentative pentru 38102 de pacienți cu expunere la medicament.

Tabel 1. Reacții adverse provenind din Studiile Clinice pe Celecoxib și Activitatea de Farmacovigilență (Termeni Agreeți MedDRA)^{1,2}

	Frecvența Reacțiilor Adverse					Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
	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)	
Infecții și infestări		Sinuzită, infecții ale				

		tractului respirator superior, faringită, infecții ale tractului urinar				
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie	Leucopenie, Trombocitopenie	Pancitopenie ⁴	
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate			Șoc anafilactic, reacție ⁴ anafilactică	
Tulburări metabolice și de nutriție			Hiperpotasemie			
Tulburări psihice		Insomnie	Anxietate, depresie, fatigabilitate	Stare confuzională, halucinații ⁴)		
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeală, hipertonie cefalee ⁴	Infarct cerebral ¹ , parestezie, somnolență	Ataxie, disgeuzie	Hemoragie intracraniană (inclusiv hemoragie intracraniană letală) ⁴ , meningită aseptică ⁴ , epilepsie (inclusiv agravarea epilepsiei) ⁴ , ageuzie ⁴ , anosmie ⁴	
Tulburări oculare			Vedere încețoșată conjunctivită ⁴	Hemoragie oculară ⁴	Ocluzia arterei retiniene ⁴ , ocluzia venei retiniene ⁴	
Tulburări acustice și vestibulare			Tinitus, hipoacuzie ¹			
Tulburări cardiace		Infarct miocardic ¹	Insuficiență cardiacă, palpitații, tahicardie	Aritmie ⁴		
Tulburări vasculare	Hipertensiune ¹ (inclusiv agravarea hipertensiunii arteriale)			Embolie pulmonară ⁴ , bufeuri ⁴	Vasculită ⁴	
Tulburări respiratorii, toracice și		Rinită, acces de tuse (tuse),	Bronhospasm ⁴	Pneumonită ⁴		

mediastinale		dispnee ¹				
Tulburări gastro-intestinale		Greață ⁴ , dureri abdominale, diaree, dispepsie, flatulență, vărsături ¹ , disfagie ¹	Constipație, gastrită, stomatită, inflamație gastrointestin ală (inclusiv agravarea inflamației gastrointestinale), eructații	Hemoragie gastrointestin ală ⁴ , ulcerații duodenale, ulcerații gastrice, ulcerații esofagiene, ulcerații intestinale, ulcerații ale colonului, perforații intestinale, esofagită, melenă, pancreatită, colită ⁴		
Tulburări hepatobiliare			Disfuncții hepatice, creșterea valorilor enzimelor hepatice (inclusiv creșterea valorilor TGO și TGP)	Hepatită ⁴	Insuficiență hepatică ⁴ (uneori letală sau care necesită transplant hepatic), hepatită fulminantă ⁴ (în unele cazuri letală), necroză hepatică ⁴ , colestază ⁴ , hepatită colestazică ⁴ , icter ⁴	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate, prurit (include prurit generalizat)	Urticarie, echimoză ⁴	Angioedem ⁴ , alopecie, fotosensibilitate	Dermatită exfoliativă ⁴ , eritem polimorf ⁴ , sindrom Stevens-Johnson ⁴ , necroliză epidermică toxică ⁴ , reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) sau sindrom de	

					hipersensibilitate ⁴ , pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) ⁴ , dermatită buloasă ⁴	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie ⁴	Spasme musculare (crampe la nivelul membrelor inferioare)		Miozită ⁴	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Creșterea creatininemiei creșterea concentrației plasmatice a ureei	Insuficiență renală acută ⁴ , hiponatremie ⁴	Nefrită tubulointerstițială ⁴ , sindrom nefrotic ⁴ , boală cu modificări minime ⁴	
Tulburări ale aparatului genital și sânului				Tulburări menstruale nespecificate ⁴		Infertilitate la femei (fertilitate scăzută la femei) ³
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Boală pseudo-gripală, edeme periferice/retenție hidro-salină	Edem facial, dureri toracice ⁴			
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Leziuni (leziuni accidentale)				

ASAT- Aspartataminotransferaza

ALAT- Alaninaminotransferază

¹ 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.

² 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: angina pectorală, sindromul colonului iritabil, nefrolitiază, creșterea creatininemiei, hiperplazie benignă de prostată, creșterea în greutate.

Mai puțin frecvente: infecții cu helicobacter, herpes zoster, erizipel, bronhopneumonie, labirintită, infecții gingivale, lipom, corp flotant în vitros, hemoragie conjunctivală, tromboză venoasă profundă,

disfonie, hemoragie hemoroidală, peristaltism accelerat, ulceratii la nivelul cavității bucale, dermatită alergică, adenopatie, nicturie, hemoragie vaginală, mastodinie, fracturi la nivelul membrilor inferioare, creșterea concentrațiilor sanguine ale sodiului.

³ Femeile care intenționează să rămână gravide sunt excluse din toate studiile, de aceea, consultarea bazei de date cu studii pentru frecvența acestui eveniment nu era rezonabilă.

⁴ Frecvențele se bazează pe o meta-analiză cumulată prin colectarea globală a datelor din studii reprezentative pentru 38102 de pacienți cu expunere la medicament.

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 în exces comparativ cu placebo pentru infarctul de miocard a fost de 7,6 evenimente la 1000 pacienți (mai puțin frecvente) și nu a existat o rată în exces comparativ cu 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9. Supradozaj

Nu există experiență clinică în ceea ce privește supradozajul. Doze unice de 1200 mg celecoxib și doze multiple 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, 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, datorită legării în proporție mare de proteinele plasmatiche.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiinflamatoare nesteroidiene și antireumatice, coxibi.

Cod ATC: M01A H01

Mecanism de acțiune

Celecoxibul este un inhibitor selectiv oral al COX-2, 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 B₂ [TxB₂]).

Efecte farmacodinamice

Ciclooxigenaza este responsabilă de formarea de prostaglandine. Au fost identificate două forme izomere: COX-1 și COX-2. COX-2 este indusă de stimulii proinflamatori și este considerată ca fiind, cu precădere responsabilă 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

trombo-embolice. Inhibitorii selectivi ai COX-2 diminuează formarea prostaciclinelor sistemice (și, posibil, și endoteliale), fără afectarea tromboxanului plachetar.

Celecoxibul 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 sulfametoxizolul și alte antibiotice sulfonamidice).

Afectarea formării de TxB_2 , care este un efect dependent de doză, a fost observată la doze mari de celecoxib. Totuși, la subiecții sănătoși, în studii cu doze multiple mici, de 600 mg de 2 ori pe zi (de trei ori cea mai mare doză recomandată), celecoxibul nu a afectat agregarea plachetară și timpul de sângerare, comparativ cu placebo.

Eficacitatea și siguranța clinică

Au fost realizate mai multe studii clinice pentru confirmarea eficacității și siguranței în tratamentul bolii artrozice, poliartritei reumatoide și spondilitei ankilopoitice. 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, celecoxibul 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, la doze de 100 mg b.i.d, 200 mg q.d., 200 mg b.i.d și 400 mg q.d. celecoxibul a determinat îmbunătățirea semnificativă a indicilor de durere, de evoluție generală a afecțiunii și de activitate în spondilita anchilozantă.

Au fost realizate 5 studii randomizate, controlate dublu-orb, cu control endoscopic al etajului gastrointestinal superior, cuprinzând aproximativ 4500 pacienți fără ulcerații inițiale (celecoxibul a fost utilizat în doze de 50-400 mg de 2 ori pe zi). În studii implicând investigații endoscopice, cu durata de 12 săptămâni, celecoxibul (100-800 mg/zi) a fost asociat cu un risc semnificativ mai mic pentru ulcerul gastro-duodenal, față de naproxen (1000 mg/zi) și ibuprofen (2400 mg/zi). Datele privind comparația cu diclofenacul (150 mg/zi) au fost neconcludente. În două studii cu durata de 12 săptămâni, procentajul pacienților cu ulcerații gastro-duodenale decelate endoscopic nu a fost semnificativ diferit între placebo și celecoxib 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 boală artrozică și 2200 pacienți cu poliartrită reumatoidă au primit celecoxib 400 mg de două ori pe zi (de 4 ori și, respectiv, de 2 ori dozele terapeutice recomandate în boala artrozică și poliartrita reumatoidă), ibuprofen 800 mg de trei ori pe zi sau diclofenac 75 mg de două ori pe zi (ambele la doze terapeutice). 22% din pacienții înrolați au primit concomitent doze mici de acid acetilsalicilic (≤ 325 mg/zi), mai ales pentru profilaxie cardiovasculară. În cazul criteriului final principal – ulcerele complicate (definite ca hemoragii, perforații sau obstrucții gastro-intestinale), celecoxibul nu a prezentat diferențe statistice semnificative față de tratamentul individual cu ibuprofen sau diclofenac. De asemenea, în ceea ce privește ulcerele complicate, grupul aflat în tratament combinat cu AINS nu a prezentat diferențe semnificative statistice (risc relativ 0,77, Î 95% 0,41-1,46, pentru toată durata studiului). În cazul obiectivului secundar – ulcere 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, Î 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 cu AINS (risc relativ 0,29, Î 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, la pacienți cu vârstă ≥ 60 ani sau cu antecedente de ulcer gastroduodenal (fără utilizatori de acid acetilsalicilic), procentul de pacienți cu scăderi ale hemoglobinei (≥ 2 g/dl) și/sau ale haematocritului ($\geq 10\%$) dovedite sau presupuse de origine gastrointestinală, a fost mai mic în cazul pacienților tratați cu celecoxib 200 mg de două ori pe zi (N=2238) față de pacienții tratați cu diclofenac SR 75 mg de două ori pe zi și omeprazol 20 mg o dată pe zi (N=2246) (0,2% față de 1,1% pentru origine gastrointestinală dovedită, $p = 0,004$; 0,4% față de 2,4% pentru origine gastrointestinală presupusă, $p = 0,0001$). Ratele de apariție a complicațiilor gastrointestinale manifestate clinic precum 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, și anume studiul APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) precum și studiul PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). În studiul APC, a existat o creștere doză dependentă în criteriul final compus privind decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral (adjucecat) cu celecoxib față de placebo pe parcursul a 3 ani de tratament. Studiul PreSAP nu a demonstrat un risc crescut statistic semnificativ pentru același criteriu final compus.

În cadrul studiului APC, riscurile relative comparativ cu placebo pentru un criteriu final compus (determinat), incluzând deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral, a fost de 3,4 (ÎI 95% 1,4-8,5) pentru celecoxib 400 mg de două ori pe zi și 2,8 (ÎI 95% 1,1-7,2) pentru celecoxib 200 mg de două ori pe zi. Ratele cumulative pentru acest criteriu final compus, pe o perioadă de 3 ani, au fost 3,0% (20/671 subiecți) și respectiv 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, s-au datorat în principal unei incidențe crescute a infarctului miocardic.

În studiul PreSAP, riscul relativ, comparativ cu placebo, pentru același criteriu final compus (adjucecat) a fost 1,2 (ÎI 95% 0,6-2,4) pentru celecoxib 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 1,9% (12/628 subiecți). Incidența infarctului miocardic (adjucecat) a fost 1,0% (9/933 subiecți) pentru celecoxib 400 mg o dată pe zi și 0,6% (4/628 subiecți) pentru placebo.

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

Evaluare randomizată prospectivă a siguranței integrate a celecoxib față de Ibuprofen sau Naproxen (PRECISION)

Studiul PRECISION a fost un studiu dublu-orb al siguranței cardiovasculare la pacienții cu OA sau PR cu sau la risc crescut de boală cardiovasculară, comparând Celecoxib (200-400 mg zilnic) cu Naproxen (750-1000 mg zilnic) și Ibuprofen (1800-2400 mg zilnic). Obiectivul primar, care a îndeplinit criteriile Antiplatelet Trialists Collaboration (APTC), a fost compus din deces de cauza cardiovasculară (inclusiv deces hemoragic), infarct miocardic non-fatal sau accident vascular cerebral non-fatal. Studiul a fost planificat să aibă putere de 80% pentru a evalua non-inferioritatea. Tuturor pacienților li s-a prescris, în sistem deschis, esomeprazol (20 - 40 mg) pentru protecție gastro-intestinală. Pacienților care au luat doze mici de aspirină li s-a permis continuarea tratamentului, la momentul inițial aproape jumătate dintre subiecți au fost tratați cu aspirină. Obiectivele 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 obiectivul primar, Celecoxib, în comparație cu naproxen sau ibuprofen, a întrunit toate cele patru cerințe pre-specificate de non-inferioritate, vezi Tabelul 2.

Alte criterii secundare și terțiare, obținute independent, au inclus rezultate cardiovasculare, gastro-intestinale și renale. În plus, a existat o substudiu de 4 luni concentrat pe efectele celor trei medicamente asupra tensiunii arteriale măsurate prin monitorizarea ambulatorie (TAMA).

Tabel 2. Analiza primară a obiectivului final compus APTC

Analiză Intent-To-Treat (ITT, luna 30)			
	Celecoxib 100-200 mg de 2 ori/zi	Ibuprofen 600-800 mg de 3 ori/zi	Naproxen 375-500 mg de 2 ori/zi
N	8.072	8.040	7.969
Subiecți cu Evenimente	188 (2,3%)	218 (2,7%)	201 (2,5%)
Comparație perechi	Celecoxib vs. Naproxen	Celecoxib vs. Ibuprofen	Ibuprofen vs. Naproxen
RH (95% Î)	0,93 (0,76; 1,13)	0,86 (0,70; 1,04)	1,08 (0,89; 1,31)
Analiză Intent-To-Treat modificată (mITT, pe tratament în luna 43)			
	Celecoxib 100-200 mg de 2 ori/zi	Ibuprofen 600-800 mg de 3 ori/zi	Naproxen 375-500 mg de 2 ori/zi
N	8.030	7.990	7.933
Subiecți cu Evenimente	134 (1,7%)	155 (1,9%)	144 (1,8%)
Comparație perechi	Celecoxib vs. Naproxen	Celecoxib vs. Ibuprofen	Ibuprofen vs. Naproxen
RH (95% Î)	0,90 (0,72; 1,14)	0,81 (0,64; 1,02)	1,12 (0,889; 1,40)

Rezultatele au fost în general similare numeric în grupurile de celecoxib și grupurile comparatoare pentru obiectivele secundare și terțiare și nu au existat în general rezultate neașteptate în ceea ce privește siguranța.

Luate împreună, studiul PRECISION indică faptul că celecoxib la doza cea mai mică aprobată de 100 mg administrat de două ori pe zi nu este inferior ibuprofenului administrat în doze de 600 mg-800 mg de trei ori pe zi sau tratamentului cu naproxen administrat în doze de 375 mg-500 mg de două ori pe zi în ceea ce privește efectele adverse cardiovasculare. Riscurile cardiovasculare ale clasei AINS, inclusiv coxibii, sunt dependente de doză, prin urmare, rezultatele pentru celecoxib 200 mg zilnic pe criteriul final compozit cardiovascular nu pot fi extrapolate la regimurile de dozare utilizând dozele 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, determinând un T_{max} de aproximativ 4 ore și crește biodisponibilitatea cu aproximativ 20%.

La voluntarii adulți sănătoși, expunerea sistemică totală (ASC) la celecoxib a fost echivalentă în cazul administrării celecoxibului în capsulele intacte sau cu conținutul capsulei presărat peste sos de mere. Nu s-au înregistrat modificări semnificative ale C_{max} , T_{max} sau $T_{1/2}$ după administrarea conținutului capsulei peste sos de mere.

Distribuție

Legarea la proteinele plasmatică reprezintă aproximativ 97% la concentrațiile plasmatică terapeutice, iar medicamentul nu se leagă în mod preferențial la 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 enzimice, cum ar fi cele homozigote pentru polimorfismul CYP2C9*3.

Într-un studiu farmacocinetic cu celecoxib 200 mg administrat 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 și, respectiv, de 7 ori, 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 cea comparată a metabolizatorilor 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 care sunt cunoscuți sau suspecți a fi metabolizatori lenți ai CYP2C9, pe baza antecedentelor/experienței cu alte substraturi ale CYP2C9 (vezi pct. 4.2).

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

Concentrațiile plasmatică 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 metabolică la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată a fost cel mai bine corelată cu valorile albuminiei. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (cu albumină plasmatică de 25-35 g/l), tratamentul trebuie inițiat cu jumătate din doza recomandată. Nu au fost întreprinse studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă (albumină plasmatică <25 g/l) și, de aceea, 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 în cazul insuficienței renale severe.

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. În intervalul de doze terapeutice, farmacocinetica celecoxibului

este independentă de doză și timp. Legarea la proteinele plasmatice reprezintă aproximativ 97% la concentrațiile plasmatice terapeutice, iar medicamentul nu se leagă în mod preferențial la eritrocite. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 8-12 ore. Concentrația plasmatică constantă este atinsă în 5 zile de tratament.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele de siguranță non-clinice nu au indicat niciun risc potențial pentru om, pe baza studiilor convenționale de toxicitate după doze repetate, mutagenitate sau carcinogenitate, cu excepția celor deja menționate la pct. 4.4, 4.6 și 5.1 ale Rezumatului caracteristicilor produsului.

Celecoxibul, la doze administrate oral de ≥ 150 mg/kg și zi (aproximativ de 2 ori expunerea umană la 200 mg de două ori pe zi, măsurată prin ASC_{0-24}), a provocat o incidență crescută de defect septal ventricular, un eveniment rar, și afectări ale fătului, precum coaste fuzionate, sternebre fuzionate și sternebre deformate la iepurii tratați prin organogeneză. S-a observat o creștere dependentă de doză a herniilor diafragmatice la șobolani cărora li s-au administrat doze orale de celecoxib ≥ 30 mg/kg și zi (aproximativ de 6 ori expunerea umană pe baza ASC_{0-24} la 200 mg de două ori pe zi) prin organogeneză. Aceste efecte par a fi datorate inhibării sintezei de prostaglandine. La șobolani, expunerea la celecoxib în faza incipientă a dezvoltării embrionare a dus la pierderea produsului de concepție pre- și postnatale și la rate reduse de supraviețuire a embrionului/fătului.

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

Într-un studiu toxicologic cu durată de 2 ani, 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

CELEBREX 100 mg

Conținutul capsulei: lactoză monohidrat, laurilsulfat de sodiu, povidonă K30, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu,

Capsula: gelatină, dioxid de titan (E 171), monolaurat de sorbitan, laurilsulfat de sodiu, apă

Cerneală de inscripționare (SB 6018): shellac, alcool anhidru, alcool izopropilic, alcool butilic, propilenglicol, amoniac concentrat, FD&C Blue 2 Aluminiu Lake (E 132).

CELEBREX 200 mg

Conținutul capsulei: lactoză monohidrat, laurilsulfat de sodiu, povidonă K30, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu,

Capsula: gelatină, dioxid de titan (E 171), monolaurat de sorbitan, laurilsulfat de sodiu, apă

Cerneală de inscripționare (Gold SB-3002): shellac, alcool anhidru, alcool izopropilic, alcool butilic, propilenglicol, amoniac concentrat, oxid galben de fer (E 172).

6.2. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3. Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalaj original

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 1 blister din PVC/ Al a 10 capsule.

Cutie cu 2 blistere din PVC/ Al a câte 10 capsule.

Cutie cu 3 blistere din PVC/ Al a câte 10 capsule.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UPJOHN EESV

Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Olanda

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Celebrex 100 mg

10007/2017/01-02-03

Celebrex 200 mg

10008/2017/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro/>