REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Celecoxib Teva 100 mg capsule
Celecoxib Teva 200 mg capsule

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conţine celecoxib 100 mg
Excipient cu efect cunoscut: fiecare capsulă conține lactoză (sub formă de lactoză monohidrat) 23,56 mg.
Fiecare capsulă conţine celecoxib 200 mg
Excipient cu efect cunoscut: fiecare capsulă conține lactoză (sub formă de lactoză monohidrat) 47,12 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsule gelatinoase tari opace, de culoare albă, mărimea 2 (aproximativ 18 mm). Corpul prezintă o bandă albastră și un text alb "C9OX-100". Capsula este umplută cu pulbere de culoare albă până la aproape albă.
Capsule gelatinoase tari opace, de culoare albă, mărimea 1 (aproximativ 19 mm). Corpul prezintă o bandă galbenă și un text alb "C9OX-200". Capsula este umplută cu pulbere de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Celecoxib Teva este indicat la adulți pentru tratamentul simptomatic al artrozei, poliartritei reumatoide şi 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 şi 4.4).

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze
Deoarece riscurile cardiovasculare (CV) ale celecoxibului pot creşte odată cu doza şi durata expunerii, trebuie să se utilizeze doză minimă eficace şi cea mai scurtă durată posibilă de tratament. Ameliorarea

simptomatică şi răspunsul terapeutic trebuie reevaluate periodic, mai ales în cazul pacienţilor cu artroză (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.8 şi 5.1).

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

Poliartrită reumatoidă
Doza iniţială 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 opţiuni terapeutice.

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

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

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici
Similar cu pacienţii mai tineri, doza iniţială 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 pacienţilor vârstnici cu greutatea corporală sub 50 kg sunt recomandate precauţii speciale (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

Insuficienţă hepatică
La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată confirmată şi cu valori ale concentraţiei albuminei plasmatice de 25-35 g/l, tratamentul trebuie iniţiat cu jumătate din doza recomandată. Experienţa clinică este limitată la pacienţi cu ciroză hepatică (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.2).

Insuficienţă renală
Nu există suficientă experienţă clinică cu celecoxib, în ceea ce priveşte pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată, de aceea tratamentul la aceşti pacienţi se va face cu prudenţă (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.2).

Copii şi adolescenţi
Celecoxib nu este indicat pentru utilizare la copii.

Metabolizatori lenţi prin intermediul CYP2C9
La pacienţii care sunt cunoscuţi sau suspectaţi a fi metabolizatori lenţi prin intermediul CYP2C9, pe baza genotipului sau a antecedentelor/experienţei cu alte substraturi ale CYP2C9, celecoxib trebuie administrat cu prudenţă, deoarece riscul apariţiei reacţiilor 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).

Mod de administrare
Celecoxib Teva poate fi administrat cu sau fără alimente.
Administrare orală.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la punctul 6.1.

Hipersensibilitate cunoscută la sulfonamide.

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

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

În sarcină şi 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 potenţialul celecoxibului de a induce malformaţii (vezi pct. 4.6 şi 5.3). Nu se cunoaşte riscul potenţial asupra sarcinii la om, dar acesta nu poate fi exclus.
Alăptare (vezi pct. 4.6 şi 5.3).

Afecţiuni hepatice severe (albumină serică< 25 g/l sau scor Child-Pugh ≥ 10).

Pacienţi cu clearance al creatininei < 30 ml/min.

Boală intestinală inflamatorie.

Insuficienţă cardiacă congestivă (clasele NYHA II-IV).

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

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Efecte gastro-intestinale (GI)
La pacienţii trataţi cu celecoxib au fost înregistrate complicaţii la nivelul tractului gastro-intestinal superior și inferior (perforaţii şi ulceraţii gastro-intestinale sau hemoragii), uneori letale. Se recomandă prudenţă la pacienţii cu risc de apariţie a complicaţiilor gastro-intestinale ca urmare a tratamentului cu AINS, la pacienţii vârstnici care utilizează concomitent AINS sau medicamente antiplachetare (precum acid acetilsalicilic) sau glucocorticoizi, pacienți care utilizează alcool sau la pacienţii cu antecedente de boli gastro-intestinale, cum sunt ulceraţiile sau hemoragiile gastro-intestinale.

La pacienţii care utilizează acid acetilsalicilic (chiar şi în doze mici) concomitent cu celecoxib există un risc suplimentar de reacţii adverse gastro-intestinale (ulceraţii sau alte complicaţii gastro-intestinale). În studiile clinice pe termen lung nu a fost demonstrată o diferenţă semnificativă între administrarea asocierii de inhibitorii selectivi ai COX-2 şi acid acetilsalicilic, comparativ cu administrarea asocierii de AINS şi acid acetilsalicilic în ceea ce priveşte profilul de siguranţă gastro-intestinală (vezi pct. 5.1).

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

Efecte cardiovasculare
În cadrul unui studiu pe termen lung, controlat cu placebo, efectuat la subiecţi cu polipoză adenomatoasă sporadică, s-a observat un număr crescut de evenimente cardiovasculare (CV) grave, inclusiv infarct miocardic, la pacienţii trataţi cu celecoxib în doze de 200 mg de două ori pe zi şi 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 creşte o dată cu creşterea dozei sau a duratei de expunere, trebuie recurs la cea mai scurtă durată posibilă de tratament şi la cea mai mică doză eficace. AINS, inclusiv inhibitorii selectivi ai COX-2, au fost asociaţi 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 şi răspunsul terapeutic trebuie reevaluate periodic, mai ales la pacienţii cu artroză (vezi pct. 4.2, 4.3, 4.8 şi 5.1).

Pacienţii cu factori de risc semnificativi pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat) trebuie trataţi 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).

Retenţie hidrică şi edeme
Similar altor medicamente care inhibă sinteza prostaglandinelor, la pacienţii trataţi cu celecoxib au fost observate fenomene de retenţie hidrică şi edeme. De aceea, celecoxib trebuie administrat cu prudenţă la pacienţii cu antecedente de insuficienţă cardiacă, disfuncţie ventriculară stângă sau hipertensiune arterială, precum şi la pacienţii cu edeme preexistente de orice altă etiologie, deoarece inhibarea sintezei prostaglandinelor poate duce la deteriorarea funcţiei renale şi retenţie hidrică. De asemenea, este necesară prudenţă la pacienţii trataţi cu diuretice sau care prezintă risc de hipovolemie.

Hipertensiune arterială
Similar tuturor AINS, celecoxib poate determina debutul hipertensiunii arteriale sau agravarea hipertensiunii arteriale pre-existente, ambele putând contribui la o incidenţă crescută a evenimentelor adverse cardiovasculare. De aceea, tensiunea arterială trebuie monitorizată îndeaproape pe durata iniţierii tratamentului cu celecoxib şi pe parcursul tratamentului.

Efecte hepatice și renale
Disfuncţia renală sau disfuncţia hepatică şi, în special, disfuncţia 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. Pacienţii cu cel mai mare risc de toxicitate renală sunt cei cu insuficienţă renală, insuficienţă cardiacă, disfuncţie hepatică, pacienţii trataţi cu diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II, precum şi persoanele vârstnice. Aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi atent în timpul tratamentului cu celecoxib.

Au fost raportate la administrarea de celecoxib unele cazuri de reacţii hepatice severe, inclusiv hepatită fulminantă (în unele cazuri letală), necroză hepatică şi insuficienţă 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 iniţierea tratamentului cu celecoxib (vezi pct. 4.8).

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

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

Metabolizatori lenţi prin intermediul CYP2C9
Pacienţii cunoscuţi ca metabolizatori lenţi prin intermediul CYP2C9 trebuie trataţi cu prudenţă (vezi pct. 5.2).

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

Generale
Celecoxibul poate masca febra şi alte semne de inflamaţie.

Utilizarea împreună cu anticoagulante orale
La pacienţii trataţi 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 prudenţă în cazul tratamentului concomitent cu celecoxib şi warfarină sau alte anticoagulante orale, inclusiv anticoagulante de tip nou (de exemplu, apixaban, dabigatran și rivaroxaban.

Excipienți
Lactoză
Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie 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 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Interacţiuni farmacodinamice

Anticoagulante
Efectul anticoagulant trebuie monitorizat la pacienţii trataţi 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 aceşti pacienţi există un risc crescut pentru complicaţiile hemoragice. De aceea, la pacienţii trataţi 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 creşterii timpului de protrombină, uneori letale, mai ales la vârstnicii trataţi concomitent cu celecoxib şi warfarină.

Antihipertensive

AINS pot reduce efectul medicamentelor antihipertensive, inclusiv inhibitori ai ECA, antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II, diuretice și beta-blocante. Similar AINS, riscul de insuficienţă renală acută, care este de obicei reversibilă, poate creşte la unii pacienţi cu disfuncţie renală (de exemplu pacienţi deshidrataţi, pacienți tratați cu diuretice sau vârstnici) atunci când inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniştii receptorilor pentru angiotensină II și/sau diureticele sunt utilizate concomitent cu AINS, inclusiv cu celecoxib. De aceea, aceste administrări concomitente trebuie efectuate cu prudenţă, în special la pacienţii vârstnici. Pacienţii trebuie hidrataţi în mod adecvat, iar funcţia renală trebuie monitorizată după iniţierea terapiei concomitente şi periodic în timpul acesteia.

Într-un studiu clinic de 28 zile efectuat la pacienţi cu hipertensiune arterială de gradul I şi II controlată cu lisinopril, administrarea de celecoxib în doză de 200 mg de două ori pe zi nu a determinat creşteri clinic semnificative ale tensiuni arteriale sistolice şi diastolice medii zilnice, măsurate prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale timp de 24 ore, comparativ cu placebo. Dintre pacienţii trataţi cu celecoxib în doză de 200 mg de două ori pe zi, 48% au fost consideraţi 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 manşetă >90 mmHg, fie prin creştere a tensiunii arteriale diastolice măsurate la manşetă > 10%, comparativ cu valoarea iniţială), în comparaţie cu 27% dintre pacienţii la care s-a administrat placebo; această diferenţă a fost semnificativă statistic.

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

Acid acetilsalicilic
Celecoxibul poate fi utilizat în asociere cu doze mici de acid acetilsalicilic, dar nu este un substituent al acidului acetilsalicilic în profilaxia afecţiunilor cardiovasculare (CV). În studiile comunicate, similar altor AINS, a fost prezentat riscul crescut de ulceraţii sau alte complicaţii gastro-intestinale în cazul administrării concomitente de acid acetilsalicilic în doze mici, comparativ cu situaţiile în care a fost administrat numai celecoxib (vezi pct. 5.1).

Interacţiuni farmacocinetice

Efectele celecoxibului asupra altor medicamente

Inhibarea CYP2D6
Celecoxibul este un inhibitor al CYP2D6. Concentraţiile plasmatice ale medicamentelor care constituie un substrat pentru această enzimă pot creşte în cazul tratamentului concomitent cu celecoxib. Exemple de medicamente care sunt metabolizate prin intermediul CYP2D6 sunt: antidepresivele (triciclice şi inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei - ISRS), neurolepticele, antiaritmicele etc. Pot fi necesare stabiliri individualizate ale dozelor substraturilor enzimei CYP2D6 atunci când se iniţiază tratamentul cu celecoxib sau în timpul creşterii 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 potenţial de inhibare a metabolizării prin intermediul CYP2C19. Nu se cunoaşte semnificaţia clinică a acestui efect observat *in vitro.* Exemple de medicamente metabolizate prin intermediul CYP2C19 sunt diazepamul, citalopramul şi imipramina.

Metotrexat
La pacienţii cu poliartrită reumatoidă, celecoxibul nu a influenţat semnificativ statistic farmacocinetica (clearance-ul plasmatic sau renal) metotrexatului (la dozele utilizate în reumatologie). Totuşi, la iniţierea sau întreruperea tratamentului cu celecoxib, pacienţii trebuie supravegheaţi cu atenţie pentru a decela eventualele fenomene toxice induse de asocierea celor două medicamente.

Litiu
La subiecţii sănătoşi, administrarea concomitentă de celecoxib în doză de 200 mg de două ori pe zi şi litiu în doză de 450 mg de două ori pe zi a dus la o creştere medie a concentraţiei plasmatice maxime a litiului (C_{max}) cu 16% şi a ariei de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp (ASC) a litiului cu 18%. De aceea, pacienţii trataţi cu litiu trebuie supravegheaţi cu atenţie la iniţierea sau întreruperea tratamentului cu celecoxib.

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

Glibenclamidă/tolbutamidă
Celecoxibul nu modifică relevant clinic farmacocinetica tolbutamidei (substrat pentru CYP2C9) sau glibenclamidei. Efectele altor medicamente asupra celecoxibului

Metabolizatori lenţi prin intermediul CYP2C9
La subiecţii care sunt metabolizatori lenţi prin intermediul CYP2C9 şi care au prezentat expunere sistemică crescută la celecoxib, tratamentul concomitent cu inhibitori de CYP2C9 precum fluconazol poate determina creşteri suplimentare ale expunerii la celecoxib. Astfel de administrări concomitente trebuie evitate la subiecţii cunoscuţi a fi metabolizatori lenţi prin intermediul CYP2C9 (vezi pct. 4.2 şi 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 pacienţilor trataţi 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 creşterea medie a C_{max} a celecoxibului cu 60% şi a ASC a celecoxibului cu 130%. Administrarea concomitentă cu inductori ai CYP2C9, cum sunt rifampicina, carbamazepina şi barbituricele, poate reduce concentraţiile 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 şi alăptarea

Sarcină
Studiile la animale (şobolan şi iepure) au demonstrat fenomene de toxicitate asupra funcţiei de reproducere, inclusiv malformaţii (vezi pct. 4.3 şi 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 potenţial pentru om în timpul sarcinii nu este cunoscut, dar nu poate fi exclus. Similar altor medicamente care inhibă sinteza de prostaglandine, celecoxibul poate induce hipotonie uterină sau închidere prematură a canalului arterial în cursul ultimului trimestru de sarcină.

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 şi 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 şobolan în concentraţii 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 ruptura foliculilor ovarieni, ceea ce a fost asociat cu infertilitate reversibilă la unele femei.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Celecoxib poate avea influenţă mică asupra capacităţii de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienţii care prezintă ameţeli, vertij sau somnolenţă în timpul tratamentului cu celecoxib nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Reacţiile adverse sunt prezentate pe aparate, sisteme şi organe şi clasificate după frecvenţă în **Tabelul 1**, reflectând datele din următoarele surse:

- Reacţiile adverse raportate la pacienţi cu artroză şi pacienţi cu poliartrită reumatoidă, cu rate de incidenţă mai mari de 0,01% şi mai mari decât cele raportate pentru placebo pe parcursul a 12 studii clinice controlate placebo şi/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 pacienţi cu artrită au fost trataţi cu celecoxib în doze zilnice de până la 800 mg, incluzând aproximativ 2300 de pacienţi trataţi timp de 1 an sau mai mult. Reacţiile adverse observate la administrarea de celecoxib în aceste studii suplimentare au fost în concordanţă cu cele observate la pacienţii cu artroză şi poliartrită reumatoidă prezentate în **Tabelul 1**.
- Reacţii adverse raportate cu rate de incidenţă mai mari decât cele raportate pentru placebo, la pacienţi trataţi cu celecoxib 400 mg o dată pe zi, în studii pe termen lung de prevenţie a polipilor, cu o durată de până la 3 ani (studiile Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) şi Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PreSAP), vezi pct. 5.1, siguranţa Cardiovasculară – studii pe termen lung implicând subiecţi cu polipi adenomatoşi sporadici).
  Reacţiile adverse raportate spontan după punerea pe piaţă a medicamentului au fost raportate într-o perioadă de timp în care se estimează că au fost trataţi cu celecoxib > 70 de milioane de pacienţi (doze, durată şi indicaţii 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)[1,2]

	Frecvența reacțiilor adverse la medicament					
Clasa de aparate, sisteme și organe	**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 frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)**
Infecții și infestări		Sinuzită, infecţii ale tractului respirator superior, faringită,infecţii ale tractului urinar				
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie	Leucopenie, trombocitopenie	Pancitopenie[4]	
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate			Șoc anafilactic[4], reacție anafilactică[4]	
Tulburări metabolice și de nutriție			Hiperkaliemie			
Tulburări psihice		Insomnie	Anxietate, depresie, oboseală	Confuzie, halucinații[4]		
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeli, hipertonie, cefalee[4]	Infarct cerebral[1], parestezie, somnolență	Ataxie, modificare a gustului	Hemoragie intracraniană (inclusiv hemoragie intracraniană letală)[4], meningită aseptică[4], epilepsie (inclusiv agravare a epilepsiei)[4], ageuzie[4], anosmie[4]	
Tulburări oculare			Vedere încețoșată, conjunctivită[4]	Hemoragie oculară[4]	Ocluzie a arterei retiniene[4], ocluzie a venei retiniene[4]	
Tulburări acustice și vestibulare			Tinnitus, hipoacuzie[1]			
Tulburări cardiace		Infarct miocardic[1]	Insuficiență cardiacă, palpitații, tahicardie	Aritmie[4]		
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială[1] (inclusiv agravare a hipertensiunii arteriale)			Embolism pulmonar[4], eritem cutanat[4]	Vasculită[4]	

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Rinită, tuse, dispnee[1]	Bronhospasm[4]	Pneumonită[4]		
Tulburări gastro-intestinale		Greață[4], durere abdominală, diaree, dispepsie, flatulenţă, vărsături[1], disfagie[1]	Constipație, gastrită, stomatită, inflamație gastrointestinală (inclusiv agravare a inflamațiilor gastrointestinale), eructații	Hemoragie gastro-intestinală[4], ulcer duodenal, ulcer gastric, ulcer esofagian, ulcer intestinal, ulcer intestinal de mari dimensiuni, perforație intestinală, esofagită, melenă, pancreatită, colită[4]		
Tulburări hepatobiliare			Disfuncție hepatică, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice (inclusiv concentrații serice crescute de TGO și TGP)	Hepatită[4]	Insuficiență hepatică[4] (uneori letală sau necesitând transplant hepatic), hepatită fulminantă[4] (uneori cu evoluție letală), necroză hepatică[4], colestază[4], hepatită colestatică[4], icter[4]	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată, prurit (include prurit generalizat)	Urticarie, echimoze[4]	Angioedem[4], alopecie, fotosensibilitate	Dermatită exfoliativă[4], eritem polimorf[4], sindrom Stevens-Johnson[4], necroliză epidermică toxică[4], erupţie indusă de medicamente cu eozinofilie şi simptome sistemice (DRESS)[4], pustuloză exantematoasă acută generalizată (AGEP) [4], dermatită buloasă[4]	
Tulburări musculo-scheletice și ale		Artralgie[4]	Spasme musculare (crampe la		Miozită[4]	

țesutului conjunctiv			nivelul membrelor inferioare)			
Tulburări renale și ale căilor urinare			Creștere a creatinine miei, creștere a concentrați ei serice a ureei	Insuficiență renală acută[4], hiponatremie[4]	Nefrită tubulointerstiț ială[4], sindrom nefrotic[4], glomerulonef rită cu leziuni minime[4]	
Tulburări ale aparatului genital și sânului				Tulburare menstruală[4]		Infertilitate feminină (scăderea fertilității feminine)[3]
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Boală similară gripei, edem periferic/retenți e de lichide	Edem facial, dureri toracice[4]			
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Leziuni (leziuni accidentale)				

TGO serică - transaminaza glutamică oxaloacetică serică
TGP serică - transaminaza glutamică piruvică serică

[1] Reacţii adverse care au fost raportate în studii de prevenţie a polipilor, la pacienţi trataţi cu celecoxib 400 mg o dată pe zi, în 2 studii clinice cu durată de până la 3 ani (studiile APC şi PreSAP). Reacţiile adverse menţionate mai sus pentru studiile de prevenţie a polipilor sunt doar acelea care au fost în prealabil identificate ca urmare a supravegherii medicamentului după punerea pe piaţă sau care au apărut cu o frecvenţă mai mare decât în studiile privind artrita.

[2] De asemenea, următoarele reacţii adverse *până atunci necunoscute*, au fost raportate în studiile de prevenţie a polipilor, la pacienţi trataţi cu celecoxib 400 mg o dată pe zi, în 2 studii clinice cu durată de până la 3 ani (studiile APC şi PreSAP): **Frecvente:** angină pectorală, sindrom de colon iritabil, nefrolitiază, creştere a creatininemiei, hiperplazie benignă de prostată, creştere în greutate. **Mai puţin frecvente:** infecţii cu *Helicobacter pylori*, herpes zoster, erizipel, bronhopneumonie, labirintită, infecţii gingivale, lipom, floculaţii în umoarea vitroasă, hemoragie conjunctivală, tromboză venoasă profundă, disfonie, hemoragie hemoroidală, peristaltism accelerat, ulceraţii la nivelul cavităţii bucale, dermatită alergică, adenopatie, nicturie, hemoragie vaginală, mastodinie, fracturi la nivelul membrelor inferioare, creştere a concentraţiilor plasmatice ale sodiului.

[3] 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.

[4]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 şi PreSAP, la pacienţi trataţi 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 incidenţă cu mult mai mare comparativ cu cea raportată în cazul administrării de placebo pentru infarctul miocardic a fost de 7,6 evenimente la 1000 pacienţi (mai puţin frecvente) şi nu a existat o rata de incidenţă cu mult mai mare comparativ cu cea raportată în cazul administrării de placebo pentru accidentele vasculare cerebrale (nediferenţiate pe tipuri).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după punerea pe piaţă a medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România http://www.anm.ro.
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

Raportând reacţiile adverse

4.9 Supradozaj

Nu există experienţă clinică în ceea ce priveşte supradozajul. Doze unice de 1200 mg celecoxib şi doze repetate de până la 1200 mg celecoxib de două ori pe zi au fost administrate subiecţilor sănătoşi timp de nouă zile, fără reacţii adverse semnificative clinic. În cazul suspectării unui supradozaj, trebuie luate măsuri adecvate de susţinere a funcţiilor vitale, de exemplu evacuarea conţinutului gastric, supraveghere medicală şi, dacă este necesar, tratament simptomatic. Este puţin probabil ca dializa să fie o metodă eficace de eliminare a medicamentului, din cauza legării în proporţie mare de proteinele plasmatice.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiinflamatoare nesteroidiene şi antireumatice, AINS, coxibi, codul ATC: M01AH01.

Mecanism de acţiune
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 sănătoşi, nu a fost observată o inhibare semnificativă statistic a COX-1 (evidenţiată prin inhibarea formării *ex vivo* a tromboxanului B_2 [TxB_2]).

Efecte farmacodinamice
Ciclooxigenaza este responsabilă de formarea de prostaglandine. Au fost identificate două izoforme COX-1 şi COX-2. COX-2 este izoenzima care poate fi indusă de stimulii proinflamatori şi este considerată ca fiind responsabilă cu precădere de sinteza mediatorilor prostaglandinici ai durerii, inflamaţiei şi reacţiei febrile. De asemenea, COX-2 este implicată în ovulaţie, nidare şi închiderea canalului arterial, reglarea funcţiei renale şi a funcţiilor sistemului nervos central (inducerea reacţiei febrile, percepţia durerii şi funcţia cognitivă). De asemenea, poate să participe la vindecarea ulcerului. S-a identificat COX-2 în ţesuturile din jurul leziunilor ulcerative gastrice la om, dar importanţa sa în vindecarea ulcerului nu a fost demonstrată.

Diferenţele, în ceea ce priveşte activitatea antiplachetară, dintre anumite AINS inhibitorii ale COX-1 şi inhibitorii selectivi ai COX-2 pot avea implicaţii clinice la pacienţii cu risc de apariţie a reacţiilor trombo-embolice. Inhibitorii selectivi ai COX-2 diminuă formarea prostaciclinelor sistemice (şi, posibil, şi a celor endoteliale), fără influenţarea 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 sulfametoxazolul şi alte antibiotice sulfonamidice).

Influenţarea formării de TxB_2, care este un efect dependent de doză, a fost observată la doze mari de celecoxib. Totuşi, la subiecţii sănătoşi, 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 influenţat agregarea plachetară şi timpul de sângerare, comparativ cu placebo.

Eficacitate şi siguranţă clinică
Au fost realizate mai multe studii clinice pentru confirmarea eficacităţii şi siguranţei în tratamentul artrozei, poliartritei reumatoide şi spondilitei anchilozante. Efectele celecoxibului au fost evaluate în cadrul tratamentului inflamaţiei şi durerii din gonartroză şi coxartroză, la aproximativ 4200 pacienţi, în

cadrul studiilor controlate placebo sau activ, cu durata de până la 12 săptămâni. De asemenea, a fost evaluat şi în cadrul tratamentului inflamaţiei şi durerii din poliartrita reumatoidă, la aproximativ 2100 pacienţi, 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 pacienţi 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 şi 400 mg o dată pe zi, celecoxibul a determinat îmbunătăţirea semnificativă a indicilor de durere, de evoluţie generală a afecţiunii şi 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 pacienţi fără ulceraţii iniţiale (celecoxibul a fost utilizat în doze de 50-400 mg de două ori pe zi). În studiile care au implicat investigaţii 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, faţă de naproxen (1000 mg pe zi) şi ibuprofen (2400 mg pe zi). Datele privind comparaţia cu diclofenacul (150 mg pe zi) au fost neconcludente. În două studii cu durata de 12 săptămâni, procentajul pacienţilor cu ulceraţii gastro-duodenale decelate endoscopic nu a fost semnificativ diferit între placebo şi celecoxib administrat în doze de 200 mg de două ori pe zi şi 400 mg de două ori pe zi.

Într-un studiu prospectiv pe termen lung privind siguranţa (studiul CLASS, durata 6-15 luni), 5800 pacienţi cu artroză şi 2200 pacienţi cu poliartrită reumatoidă au fost trataţi cu celecoxib în doză de 400 mg de două ori pe zi (valoare de 4 ori şi, respectiv, de 2 ori mai mare decât dozele terapeutice recomandate în artroză şi 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 pacienţii înrolaţi au utilizat concomitent doze mici de acid acetilsalicilic (≤ 325 mg pe zi), mai ales pentru profilaxie cardiovasculară (CV). În cazul criteriului principal final de evaluare – ulcerele complicate (definite ca hemoragii, perforaţii sau obstrucţii gastro-intestinale), celecoxibul nu a prezentat diferenţe statistic semnificative faţă de tratamentul în monoterapie cu ibuprofen sau diclofenac. De asemenea, în ceea ce priveşte ulcerele complicate, grupul tratat concomitent cu AINS nu a prezentat diferenţe semnificative statistic (risc relativ 0,77, IÎ 95% 0,41-1,46, pentru toată durata studiului). În cazul criteriului combinat final de evaluare – ulcere complicate şi simptomatice – incidenţa a fost semnificativ mai mică în cazul grupului tratat cu celecoxib faţă de grupul tratat cu AINS, cu risc relativ 0,66, IÎ 95% 0,45-0,97, dar nu şi faţă de grupul tratat cu diclofenac. Pacienţii trataţi concomitent cu celecoxib şi acid acetilsalicilic în doze mici au prezentat o rată de 4 ori mai mare a ulcerelor complicate, faţă de cei trataţi numai cu celecoxib. Incidenţa clinic semnificativă a diminuării concentraţiei de hemoglobină (>2 g/dl), confirmată prin teste repetate, a fost semnificativ mai mică la pacienţii trataţi cu celecoxib, faţă de grupul tratat cu AINS (risc relativ 0,29, IÎ 95% 0,17-0,48). Incidenţa semnificativ mai mică a acestui eveniment în cazul celecoxibului s-a menţinut şi în prezenţa şi în absenţa tratamentului cu acid acetilsalicilic.

Într-un studiu prospectiv randomizat de siguranţă, cu o durată de 24 de săptămâni, efectuat la pacienţi cu vârsta ≥60 ani sau cu antecedente de ulcer gastro-duodenal [nu au fost incluşi pacienţii care utilizau acid acetilsalicilic (AAS)], procentul de pacienţi cu scăderi ale hemoglobinei (≥2 g/dl) şi/sau ale hematocritului (≥10%) dovedite sau presupuse a fi de etiologie gastro-intestinală, a fost mai mic în cazul pacienţilor trataţi cu celecoxib în doză de 200 mg de două ori pe zi (N=2238) faţă de pacienţii trataţi cu diclofenac sub formă de comprimate cu eliberare prelungită în doză de 75 mg de două ori pe zi şi cu omeprazol în doză de 20 mg o dată pe zi (N=2246) (0,2% faţă de 1,1% pentru etiologia gastro-intestinală dovedită, p= 0,004; 0,4% faţă de 2,4% pentru etiologia gastro-intestinală presupusă, p = 0,0001). Ratele de apariţie a complicaţiilor gastrointestinale manifestate clinic cum sunt perforaţie, obstrucţie sau hemoragie au fost foarte scăzute şi fără diferenţe între grupurile de tratament (4-5 pe grup).

<u>Siguranţa cardiovasculară – studii pe termen lung implicând subiecţi cu polipi adenomatoşi sporadici</u>

Au fost efectuate două studii cu celecoxib în care au fost incluşi subiecţi cu polipi adenomatoşi sporadici, adică studiul APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) şi studiul PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). În studiul APC, a existat o creştere dependentă de doză în ceea ce priveşte 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 faţă de administrarea de placebo, pe parcursul a 3 ani de tratament. Studiul PreSAP nu a demonstrat un risc crescut statistic semnificativ pentru acelaşi 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 (IÎ 95% 1,4-8,5) pentru celecoxib administrat în doză de 400 mg de două ori pe zi şi de 2,8 (IÎ 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 subiecţi) şi respectiv de 2,5% (17/685 subiecţi) comparativ cu 0,9% (6/679 subiecţi) pentru placebo. Creşterile observate în ambele grupuri tratate cu celecoxib, comparativ cu placebo, au fost determinate în principal de incidenţa crescută de infarct miocardic.

În studiul PreSAP, riscul relativ, comparativ cu placebo, pentru acelaşi criteriu de evaluare final compus (atribuit) a fost de 1,2 (IÎ 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 subiecţi) şi respectiv de 1,9% (12/628 subiecţi). Incidenţa infarctului miocardic (atribuit) a fost de 1,0% (9/933 subiecţi) pentru celecoxib administrat în doză de 400 mg o dată pe zi şi de 0,6% (4/628 subiecţi) 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 (IÎ 95% 0,61-2,15) pentru celecoxib administrat în doză de 200 mg de două ori pe zi. Incidenţa infarctului miocardic a fost de 1,1% (8/717 pacienţi) pentru celecoxib administrat în doză de 200 mg de două ori pe zi şi de 1,2% (13/1070 pacienţi) pentru placebo.

Evaluarea randomizată prospectivă a siguranței integrate a celecoxib vs. ibuprofen sau naproxen (PRECISION)

Studiul PRECISION a fost un studiu dublu-orb privind siguranța cardiovasculară la pacienții cu asteoartrită (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. 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)			
	Celecoxib 100-200 mg de două ori pe zi	**Ibuprofen 600-800 mg de trei ori pe zi**	**Naproxen 375-500 mg de două ori pe zi**
N	8.072	8.040	7.969
Subiecți cu evenimente	188 (2,3%)	218 (2,7%)	201 (2,5%)
Comparație între perechi	**Celecoxib față de naproxen**	**Celecoxib față de ibuprofen**	**Ibuprofen față de naproxen**
RR (IÎ 95%)	0,93 (0,76; 1,13)	0,86 (0,70; 1,04)	1,08 (0,89; 1,31)
Analiza de tip intenție de tratament modificată (mITT, pe tratament până în luna 43)			
	Celecoxib 100-200 mg de două ori pe zi	**Ibuprofen 600-800 mg de trei ori pe zi**	**Naproxen 375-500 mg de două ori pe zi**
N	8.030	7.990	7.933
Subiecți cu evenimente	134 (1,7%)	155 (1,9%)	144 (1,8%)
Comparație între perechi	**Celecoxib față de naproxen**	**Celecoxib față de ibuprofen**	**Ibuprofen față de naproxen**
RR (IÎ 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 Proprietăţi farmacocinetice

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

Distribuţie
Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 97% la concentraţiile plasmatice terapeutice, medicamentul nefiind legat preferenţial de eritrocite..

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

Activitatea citocromului P450 2C9 este redusă la subiecţii cu polimorfism genetic care duce la scăderea activităţii 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 sănătoşi, cu genotip fie CYP2C9 *1/*1, CYP2C9 *1/*3 sau CYP2C9 *3/*3, medianele C_{max} şi ASC_{0-24} ale celecoxibului timp de 7 zile au fost de aproximativ 4 ori mai mari şi, respectiv, de 7 ori mai mari, la subiecţii cu genotip CYP2C9 *3/*3, comparativ cu alte genotipuri. În trei studii separate cu doză unică, care au inclus un număr total de 5 subiecţi cu genotip CYP2C9 *3/*3, ASC_{0-24} pentru doza unică a crescut de aproximativ 3 ori faţă de ceea înregistrată la metabolizatorii normali. Se estimează că frecvenţa de apariţie a genotipului homozigot *3/*3 este de 0,3-1,0% între diferite grupuri etnice.

Celecoxib trebuie administrat cu precauţie pacienţilor cunoscuţi sau suspectaţi a fi metabolizatori lenţi prin intermediul CYP2C9, pe baza antecedentelor/experienţei cu alte substraturi ale CYP2C9 (vezi pct. 4.2).

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

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

Faţă de subiecţii cu funcţie hepatică normală, pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară au C_{max} mai mare în medie cu 53% şi ASC mai mare în medie cu 26%. Valorile corespunzătoare la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată au fost de 41% şi, respectiv, 146%. Capacitatea de metabolizare la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară şi moderată a fost cel mai bine corelată cu valorile albuminemiei. La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (albuminemie 25-35 g/l), tratamentul trebuie iniţiat cu jumătate din doza recomandată. Nu au fost efectuate studii la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (albumină plasmatică <25 g/l) şi, ca urmare, celecoxibul este contraindicat la acest grup de pacienţi.

Nu există suficientă experienţă clinică în ceea ce priveşte utilizarea celecoxibului în cazul insuficienţei renale. Farmacocinetica celecoxibului nu a fost studiată la pacienţii cu insuficienţă renală, dar este improbabil ca aceasta să fie influenţată în mod semnificativ. De aceea, se recomandă prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală. Celecoxibul este contraindicat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Eliminare

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

5.3 Date preclinice de siguranţă

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

Celecoxib în doze orale ≥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 sternebrelor și malformațiile sternebrelor, în cazul tratamentului la iepuri în timpul organogenezei. A fost observată o creștere dependentă de doză a herniilor diafragmatice în cazul administrării la șobolani de

celecoxib în doze orale ≥30 mg/kg/zi (expunere de aproximativ de 6 ori mai mare decât cea la om pe baza ASC_{0-24} 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 concepţie pre- şi postnidare, precum și reducerea supraviețuirii embrionare/fetale. Celecoxibul este excretat în lapte la şobolan. Într-un studiu peri- şi postnatal efectuat la şobolan, au fost observate fenomene de intoxicare a puilor.

Într-un studiu toxicologic cu durata de 2 ani, efectuat la indivizii de sex masculin trataţi cu doze mari a fost observată creşterea frecvenţei trombozei la nivelul glandei medulosuprarenale.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Conţinutul capsulei
Lactoză monohidrat
Povidonă (E1201)
Croscarmeloză sodică (E468)
Laurilsulfat de sodiu (E487)
Stearat de magneziu (F572)

Capsulă
Gelatină (E441)
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)

Cerneală de inscripţionare (100 mg)
Shellac (E904)
Propilenglicol (E1520)
FD&C Blue #2 Aluminium Lake (E132)

Cerneală de inscripţionare (200 mg)
Shellac (E904)
Propilenglicol (E1520)
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Celecoxib Teva 100 mg:

Blister din PVC/Al în cutii care conţin 10, 20, 30, 50, 60, 100 capsule.
Celecoxib Teva 200 mg:
Blister din PVC/Al în cutii care conţin 10, 20, 30, 50, 60, 100 capsule.

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

10955/2018/01-02-03-04-05-06
10956/2018/01-02-03-04-05-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2026