

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Algoxib 100 mg capsule

Algoxib 200 mg capsule

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Algoxib 100 mg capsule: fiecare capsulă conține celecoxib 100 mg.

Algoxib 200 mg capsule: fiecare capsulă conține celecoxib 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Algoxib 100 mg capsule: fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 149,75 mg.

Algoxib 200 mg capsule: fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 49,75 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule gelatinoase opace, de mărime 1, cu capac și corp de culoare albă, inscripționate pe corp cu "100" cu cerneală neagră, conținând pulbere granulată de culoare albă până la aproape albă.

Capsule gelatinoase opace, de mărime 1, cu capac de culoare albă și corp de culoare galbenă, inscripționate pe corp cu "200" cu cerneală neagră, conținând pulbere granulată de culoare albă până la aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

- Algoxib este indicat la adulți pentru tratamentul simptomatic al artrozei, poliartritei reumatoide și spondilitei anchilozante.
- Decizia de a prescrie un inhibitor selectiv al ciclooxigenazei-2 (COX-2) trebuie să se bazeze pe evaluarea individuală a riscurilor globale pentru pacient (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

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

### *Artroză*

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

### *Poliartrită reumatoidă*

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

### *Spondilită anchilozantă*

Doza zilnică recomandată este de 200 mg, administrată o dată pe zi sau în 2 prize. La unii pacienți, cu ameliorare insuficientă a simptomatologiei, creșterea dozei la 400 mg o dată pe zi sau în două prize poate duce la creșterea eficacității tratamentului. 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, trebuie utilizată o doză inițială de 200 mg pe zi. Dacă este necesar, doza poate fi ulterior crescută la 200 mg, de două ori pe zi. Se recomandă precauții speciale în cazul pacienților vârstnici cu greutatea corporală mai mică de 50 kg (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Celecoxib nu este indicat pentru utilizare la copii.

#### *Pacienți cu activitate enzimatică de metabolizare lentă prin intermediul CYP2C9*

La pacienții care sunt cunoscuți sau suspecți de activitate enzimatică de metabolizare lentă prin intermediul CYP2C9 pe baza genotipului sau a antecedentelor/experienței cu alte substraturi ale CYP2C9, celecoxib trebuie administrat cu prudență, deoarece riscul apariției reacțiilor adverse dependente de doză este crescut. Trebuie luată în considerare reducerea dozei 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 plasmatice de 25-35 g/l, tratamentul trebuie inițiat cu jumătate din doza recomandată. La astfel de pacienți, experiența clinică este limitată la cei cu ciroză hepatică (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

#### *Insuficiență renală*

Experiența clinică în ceea ce privește pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată este limitată, de aceea tratamentul la acești pacienți trebuie să se efectueze cu prudență (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

### Mod de administrare

Administrare orală.

Capsula Alcoxib trebuie înghițită întreagă, cu apă. Capsulele pot fi administrate cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate cunoscută la sulfonamide.
- Ulcer gastroduodenal activ sau hemoragii gastrointestinale (GI).
- Pacienți cu astm bronșic, rinită acută, polipoză nazală, angioedem, urticarie sau alte reacții alergice la administrarea de acid acetilsalicilic sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori ai COX-2.

- Sarcină și femei aflate la vârsta fertilă, în lipsa unor metode contraceptive eficiente (vezi pct. 4.6). S-a demonstrat potențialul celecoxibului de a induce malformații la două specii de animale studiate (vezi pct. 4.6 și 5.3). Potențial de risc asupra sarcinii la om nu este cunoscut și nu poate fi exclus.
- Alăptare (vezi pct. 4.6 și 5.3).
- Disfuncții hepatice severe (albumină plasmatică < 25 g/l sau scor Child-Pugh ≥ 10).
- Pacienți cu clearance estimat al creatininei < 30 ml/min.
- Afecțiuni inflamatorii intestinale.
- Insuficiență cardiacă congestivă (clasă NYHA II-IV).
- Afecțiune cardiacă ischemică confirmată, afecțiune arterială periferică și/sau afecțiune vasculară cerebrală.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### *Efecte gastrointestinale (GI)*

La pacienții tratați cu celecoxib au fost înregistrate complicații la nivelul tractului gastro-intestinal superior și inferior [perforații, ulcere gastrointestinale sau hemoragii], unele cu rezultat letal. Se recomandă precauție la pacienții cu risc de apariție a complicațiilor gastro-intestinale în urma tratamentului cu AINS, la pacienții vârstnici care utilizează concomitent orice alt AINS sau medicamente antiplachetare (cum ar fi acid acetilsalicilic), glucocorticoizi, la pacienții care consumă alcool sau la pacienții cu antecedente de boli gastro-intestinale, cum sunt ulcerele sau hemoragiile gastro-intestinale.

La pacienții la care se administrează celecoxib concomitent cu acid acetilsalicilic (chiar și în doze mici) există un risc crescut de reacții adverse gastro-intestinale la celecoxib (ulcerații sau alte complicații gastro-intestinale). În studiile clinice de lungă durată nu a fost demonstrată o diferență semnificativă între asocierea inhibitori selectivi ai COX-2 + acid acetilsalicilic și asocierea AINS + acid acetilsalicilic în ceea ce privește profilul de siguranță pentru tractul gastro-intestinal (vezi pct. 5.1).

##### *Utilizare concomitentă a AINS*

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

##### *Efecte cardiovasculare*

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

Deoarece riscul CV al celecoxibului poate crește odată cu creșterea dozei sau a duratei expunerii la medicament, trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată posibilă și la cea mai mică doză eficientă. Atunci când au fost administrate pe termen lung AINS, inclusiv inhibitorii selectivi ai COX-2, au fost asociate cu un risc crescut de evenimente adverse CV și trombotice. Severitatea exactă a riscului asociat cu administrarea unei singure doze nu a fost determinată și nici durata exactă a tratamentului asociată cu riscul crescut. Necesitățile pacientului în ceea ce privește ameliorarea simptomatică și răspunsul la tratament trebuie reevaluate periodic, mai ales la pacienții cu artroză (vezi pct. 4.2, 4.3, 4.8 și 5.1).

Pacienții cu factori de risc semnificativi pentru evenimente adverse CV (de exemplu: hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumător) trebuie tratați cu celecoxib numai după o evaluare atentă (vezi pct. 5.1).

Inhibitorii selectivi ai COX-2 nu constituie un substituent pentru acidul acetilsalicilic în profilaxia afecțiunilor trombo-embolice CV, din cauza faptului că aceste substanțe nu au efecte antiplachetare. De aceea, tratamentele antiplachetare nu trebuie întrerupte (vezi pct. 5.1).

### *Retenție de lichide 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 de orice altă cauză, deoarece inhibarea sintezei prostaglandinelor poate duce la deteriorarea funcției renale și retenție hidrosalină. De asemenea, este necesară precauție la pacienții tratați cu diuretice sau care prezintă risc de hipovolemie prin alte mecanisme.

### *Hipertensiune arterială*

Similar tuturor AINS, celecoxib poate duce la apariția de novo a hipertensiunii arteriale sau la agravarea hipertensiunii arteriale pre-existente, fiecare dintre acestea putând contribui la creșterea incidenței evenimentelor CV. De aceea, tensiunea arterială trebuie monitorizată îndeaproape la inițierea tratamentului cu celecoxib și pe tot parcursul tratamentului.

### *Efecte renale și hepatice*

Este mai probabil ca la vârstnici funcțiile renale sau hepatice să fie compromise și, în special, să existe disfuncție cardiacă; de aceea, la vârstnici, este necesară supraveghere medicală atentă.

AINS, inclusiv celecoxibul pot produce toxicitate renală. Studiile clinice cu celecoxib au arătat 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, cei la care se administrează diuretice, inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, precum și persoanele vârstnice (vezi pct. 4.5). Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului cu celecoxib.

Au fost raportate unele cazuri de reacții hepatice severe la administrarea de celecoxib, inclusiv hepatită fulminantă (în unele cazuri letală), necroză hepatică și insuficiență hepatică (în unele cazuri letală sau care necesită transplant hepatic). Dintre cazurile pentru care a fost raportat timpul până la debutul reacției adverse, cele mai multe reacții adverse hepatice au apărut într-un interval de timp de cel mult 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 luată în considerare întreruperea tratamentului cu celecoxib.

### *Inhibare a CYP2D6*

Celecoxibul inhibă izoenzima CYP2D6. Deși nu este un inhibitor puternic al acestei izoenzime, poate fi necesară reducerea dozei pentru medicamentele a căror doză se stabilește individual, metabolizate prin intermediul CYP2D6 (vezi pct. 4.5).

### *Metabolizatorii lenți CYP2C9*

Pacienții cunoscuți cu un fenotip de activitate enzimatică lentă de metabolizare prin intermediul CYP2C9 trebuie tratați cu prudență (vezi pct. 5.2).

### *Reacții de hipersensibilitate cutanate și sistemice*

Au fost raportate foarte rar, în asociere cu utilizarea de celecoxib, reacții cutanate grave, unele letale, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroză epidermică toxică (vezi pct. 4.8). Riscul cel mai mare de apariție al acestor reacții pentru pacienți este precoce în cursul tratamentului: debutul acestor reacții având loc în prima lună de tratament în majoritatea cazurilor. La pacienții tratați cu celecoxib au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave (anafilaxie, angioedem și erupție cutanată tranzitorie cu eozinofilie și simptome sistemice (așa-numitul sindrom DRESS, sau sindrom de hipersensibilitate)) (vezi pct. 4.8). Pacienții cu antecedente de alergii la sulfonamide sau orice alergii medicamentoase pot prezenta un risc mai mare de apariție a reacțiilor cutanate grave sau a reacțiilor de hipersensibilitate (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu celecoxib trebuie întrerupt la primele semne de erupție cutanată, leziuni la nivelul mucoaselor sau orice alt semn de hipersensibilitate.

### *Date generale*

Celecoxibul poate masca febra și alte semne de inflamație.

### *Utilizare concomitentă cu anticoagulante orale*

La pacienții tratați concomitent cu warfarină au fost raportate hemoragii severe, unele dintre acestea letale. S-a raportat un timp de protrombină (INR) crescut în cazul tratamentului concomitent. Prin urmare, acesta 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 precauție în cazul tratamentului concomitent cu celecoxib și warfarină sau alte anticoagulante orale, inclusiv anticoagulante noi (de exemplu apixaban, dabigatran și rivaroxaban).

### *Excipienți*

Algoxib 100 mg capsule și Algoxib 200 mg capsule conțin lactoză (149,75 mg și, respectiv, 49,75 mg). Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Algoxib conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

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

### *Interacțiuni farmacodinamice*

#### *Anticoagulante*

Efectul anticoagulant trebuie monitorizat la pacienții tratați concomitent cu warfarină sau alte anticoagulante cumarinice, în special în primele zile de la inițierea tratamentului sau de la modificarea dozei de celecoxib, deoarece acești pacienți au risc crescut pentru complicațiile hemoragice. De aceea, la pacienții tratați cu anticoagulante orale, timpul de protrombină / INR, trebuie atent monitorizate, în special în primele zile de la inițierea tratamentului cu celecoxib sau de la modificarea dozei de celecoxib (vezi pct. 4.4). Au fost raportate hemoragii asociate cu creșterea timpului de protrombină, unele dintre acestea fiind letale, mai ales la vârstnicii tratați concomitent cu celecoxib și warfarină.

#### *Antihipertensive*

AINS pot reduce efectul medicamentelor antihipertensive, inclusiv inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, diuretice și beta blocante. Similar AINS, riscul de insuficiență renală acută, care este de regulă reversibilă, poate crește la unii pacienți cu funcție renală afectată (de exemplu: pacienți deshidratați, tratați cu diuretice sau vârstnici) dacă inhibitorii ECA, antagoniștii receptorilor pentru angiotensină II și/sau diureticele sunt utilizate concomitent cu AINS, inclusiv cu celecoxib (vezi pct. 4.4). De aceea, aceste administrări concomitente trebuie efectuate cu precauție, 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 cu durata 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 semnificative din punct de vedere clinic, comparativ cu administrarea de placebo, ale tensiunii arteriale 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 încheietura mâinii >90 mmHg fie prin creșterea tensiunii arteriale diastolice la încheietura mâinii > 10%, comparativ cu valoarea inițială), în comparație cu 27% dintre pacienții la care s-a administrat placebo; această diferență a fost semnificativă statistic.

#### *Ciclosporină și tacrolimus*

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

#### Acid acetilsalicilic

Celecoxibul poate fi utilizat concomitent cu doze mici de acid acetilsalicilic, dar nu este un înlocuitor al acidului acetilsalicilic în profilaxia afecțiunilor CV. În studiile comunicate, similar altor AINS, a fost demonstrat un risc 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 celecoxib în monoterapie (vezi pct. 5.1).

#### *Interacțiuni farmacocinetice*

##### *Efectele celecoxibului asupra altor medicamente*

#### Inhibare a CYP2D6

Celecoxibul este un inhibitor al izoenzimei CYP2D6. Concentrațiile plasmatice ale medicamentelor care constituie un substrat pentru această izoenzimă pot crește în cazul tratamentului concomitent cu celecoxib. Exemple de medicamente care sunt metabolizate prin intermediul izoenzimei CYP2D6 sunt: antidepressive (triciclice și ISRS), neuroleptice, antiaritmice etc. Poate fi necesară reducerea dozelor substraturilor enzimei CYP2D6, a căror doză necesită stabilire individualizată, atunci când se inițiază tratament concomitent 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.

#### Inhibare a CYP2C19

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

#### Metotrexat

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, celecoxibul nu a influențat semnificativ statistic farmacocinetica (clearance-ul plasmatic sau renal) metotrexatului (la dozele utilizate în reumatologie). Totuși, pacienții trebuie supravegheați cu atenție pentru a decela eventualele fenomene toxice induse de metotrexat, atunci când cele două medicamente sunt administrate concomitent.

#### Litiu

La indivizi 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  $C_{max}$  cu 16% și a ASC cu 18% pentru litiu. De aceea, pacienții tratați cu litiu trebuie supravegheați cu atenție la inițierea sau întreruperea tratamentului cu celecoxib.

#### Contraceptive orale

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

#### Glibenclamidă/ tolbutamidă

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

#### *Efecte ale altor medicamente asupra celecoxibului*

#### Metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C9

La indivizii cu activitate enzimatică lentă de metabolizare prin intermediul izoenzimei CYP2C9, la care s-a demonstrat expunere sistemică crescută la celecoxib, tratamentul concomitent cu inhibitori ai izoenzimei CYP2C9, cum este fluconazolul poate determina creșteri suplimentare ale expunerii la

celecoxib. Astfel de administrări concomitente trebuie evitate la indivizii cunoscuți cu activitate enzimatică lentă de metabolizare prin intermediul izoenzimei CYP2C9 (vezi pct. 4.2 și 5.2).

#### Inhibitori și inductori ai CYP2C9

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

#### Ketoconazol și antiacide

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

#### Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

#### Sarcina

Studiile la animale (șobolan și iepure) au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere, inclusiv malformații (vezi pct. 4.3 și 5.3). Inhibitorii sintezei de prostaglandine pot afecta în mod negativ sarcina. Datele din studiile epidemiologice sugerează existența unui risc crescut de avort spontan după utilizarea de inhibitori ai sintezei de prostaglandine la începutul sarcinii. Riscul potențial pentru om în timpul sarcinii nu este cunoscut, dar nu poate fi exclus. Celecoxibul, similar altor medicamente care inhibă sinteza de prostaglandine, poate determina hipotonie uterină sau închidere prematură a canalului arterial, în cazul administrării în cursul ultimului trimestru de sarcină.

În timpul celui de-al doilea sau al treilea trimestru de sarcină, AINS inclusiv celecoxib pot determina disfuncție renală fetală care poate să ducă la scăderea volumului lichidului amniotic sau oligohidramnios în cazuri severe. Astfel de efecte pot să apară la scurt timp de la inițierea tratamentului și, de obicei, sunt reversibile.

Tratamentul cu celecoxib este contraindicat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă (vezi pct. 4.3 și 4.4). Dacă o femeie rămâne gravidă în timpul tratamentului cu celecoxib, acesta trebuie întrerupt.

#### Alăptarea

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

#### Fertilitatea

Pe baza mecanismului de acțiune, utilizarea de AINS, inclusiv celecoxib, poate întârzia sau bloca 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 care prezintă amețeli, vertij sau somnolență în timpul tratamentului cu Alcoxib nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

### 4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate pe aparate, sisteme și organe și clasificate în funcție de frecvență în **Tablelul 1**, reflectând date din următoarele surse:

- Reacțiile adverse raportate la pacienți cu artroză și pacienți cu poliartrită reumatoidă, cu incidențe mai mari de 0,01% și mai mari decât cele raportate pentru placebo, în cadrul a 12 studii clinice controlate cu placebo și/sau cu comparator 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, utilizând AINS neselective drept comparatori, aproximativ 7400 de pacienți cu artrită au fost tratați cu celecoxib în doze zilnice de până la 800 mg, incluzând aproximativ 2300 de pacienți tratați timp de 1 an sau mai mult. Reacțiile adverse observate la administrarea de celecoxib în aceste studii suplimentare au fost în concordanță cu cele observate la pacienții cu artroză și poliartrită reumatoidă, enumerate în **Tabelul 1**.
- Reacții adverse raportate cu incidențe mai mari decât cele raportate pentru placebo, la pacienți tratați cu celecoxib 400 mg o dată pe zi, în studii pe termen lung de prevenție a polipilor, cu o durată de până la 3 ani (studiile de prevenție a adenomului cu celecoxib - Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) și profilaxia polipilor adenomatoși colorectali sporadici - Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PreSAP)), vezi pct. 5.1 Siguranța CV – studii pe termen lung implicând indivizi cu polipi adenomatoși sporadici).
- Reacțiile adverse din perioada după punerea pe piață a medicamentului, raportate spontan într-o perioadă de timp în care se estimează că au fost tratați cu celecoxib > 70 de milioane de pacienți (doze, durată și indicații diferite). Chiar dacă acestea au fost identificate ca reacții adverse din raportările după punerea pe piață, datele din studiile clinice au fost consultate pentru a estima frecvența. Frecvențele se bazează pe o meta-analiză cumulativă, cu punerea în comun a studiilor care reprezintă expunerea la 38102 de pacienți.

Următorul tabel însumează reacțiile adverse la medicament pentru celecoxib, împărțite pe grupe conform terminologiei MedDRA, împreună cu frecvența lor de apariție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

**Tabel 1. Reacții adverse provenind din Studiile Clinice cu Celecoxib și din Activitatea de Farmacovigilență (Termeni Agreeți MedDRA) <sup>1,2</sup>**

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	frecvente	Sinuzită, infecții ale tractului respirator superior, faringită, infecții ale tractului urinar
Tulburări hematologice și limfatice	mai puțin frecvente	Anemie
	rare	Leucopenie, trombocitopenie
	foarte rare	Pancitopenie <sup>4</sup>
Tulburări ale sistemului imunitar	frecvente	Hipersensibilitate
	foarte rare	Șoc anafilactic <sup>4</sup> , reacție anafilactică <sup>4</sup>
Tulburări metabolice și de nutriție	mai puțin frecvente	Hiperpotasemie
Tulburări psihice	frecvente	Insomnie
	mai puțin frecvente	Anxietate, depresie, fatigabilitate
	rare	Stare confuzională, halucinații <sup>4</sup>
Tulburări ale sistemului nervos	frecvente	Amețeală, hipertonie, cefalee <sup>4</sup>
	mai puțin frecvente	Infarct cerebral <sup>1</sup> , parestezie, somnolență
	rare	Ataxie, disgeuzie
	foarte rare	Hemoragie intracraniană (inclusiv hemoragie intracraniană letală) <sup>4</sup> ,



		meningită aseptică <sup>4</sup> , epilepsie (inclusiv agravare a epilepsiei) <sup>4</sup> , ageuzie <sup>4</sup> , anosmie <sup>4</sup>
Tulburări oculare	mai puțin frecvente	Vedere încețoșată, conjunctivită <sup>4</sup>
	rare	Hemoragie oculară <sup>4</sup>
	foarte rare	Ocluzie a arterei retiniene <sup>4</sup> , ocluzie a venei retinene <sup>4</sup>
Tulburări acustice și vestibulare	mai puțin frecvente	Tinitus, hipoacuzie <sup>1</sup>
Tulburări cardiace	frecvente	Infarct miocardic <sup>1</sup>
	mai puțin frecvente	Insuficiență cardiacă, palpitații, tahicardie
	rare	Aritmie <sup>4</sup>
Tulburări vasculare	foarte frecvente	Hipertensiune arterială <sup>1</sup> (inclusiv agravare a hipertensiunii arteriale)
	rare	Embolism pulmonar <sup>4</sup> , hiperemie facială tranzitorie <sup>4</sup>
	foarte rare	Vasculită <sup>4</sup>
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	frecvente	Rinită, tuse, dispnee <sup>1</sup>
	mai puțin frecvente	Bronhospasm <sup>4</sup>
	rare	Pneumonită <sup>4</sup>
Tulburări gastro-intestinale	frecvente	Greață <sup>4</sup> , dureri abdominale, diaree, dispepsie, flatulență, vărsături <sup>1</sup> , disfagie <sup>1</sup>
	mai puțin frecvente	Constipație, gastrită, stomatită, inflamație gastrointestinală (inclusiv agravare a inflamației gastrointestinale), eructații
	rare	Hemoragie gastrointestinală <sup>4</sup> , ulcer duodenal, ulcer gastric, ulcer esofagian, ulcer intestinal, ulcer al intestinului gros; perforații intestinale, esofagită, melenă, pancreatită, colită <sup>4</sup>
Tulburări hepatobiliare	mai puțin frecvente	Disfuncție hepatică, creștere a concentrațiilor serice ale enzimelor hepatice (incluzând creșterea concentrațiilor serice ale TGO și TGP)
	rare	Hepatită <sup>4</sup>
	foarte rare	Insuficiență hepatică <sup>4</sup> (uneori letală sau care necesită transplant hepatic), hepatită fulminantă <sup>4</sup> (în unele cazuri letală), necroză hepatică <sup>4</sup> , colestază <sup>4</sup> , hepatită colestatică <sup>4</sup> , icter <sup>4</sup>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	frecvente	Erupție cutanată tranzitorie, prurit (include prurit generalizat)
	mai puțin frecvente	Urticarie, echimoze <sup>4</sup>
	rare	Angioedem <sup>4</sup> , alopecie, fotosensibilitate

	foarte rare	Dermatită exfoliativă <sup>4</sup> , eritem polimorf <sup>4</sup> , sindrom Stevens-Johnson <sup>4</sup> , necroliză epidermică toxică <sup>4</sup> , reacție produsă de medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) <sup>4</sup> , pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) <sup>4</sup> , dermatită buloasă <sup>4</sup>
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	frecvente	Artralgie <sup>4</sup>
	mai puțin frecvente	Spasme musculare (crampe la nivelul membrelor inferioare)
	foarte rare	Miozită <sup>4</sup>
Tulburări renale și ale căilor urinare	mai puțin frecvente	Creștere a creatininemiei, creștere a concentrației plasmatică a ureei
	rare	Insuficiență renală acută <sup>4</sup> , hiponatremie <sup>4</sup>
	foarte rare	Nefrită tubulo-interstițială <sup>4</sup> , sindrom nefrotic <sup>4</sup> , glomerulonefrită cu leziuni minime <sup>4</sup>
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului	rare	Tulburări menstruale nespecificate <sup>4</sup>
	cu frecvență necunoscută (din experiență după punerea pe piață)	Infertilitate la femei (scădere a fertilității la femei) <sup>3</sup>
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	frecvente	Boală asemănătoare gripei, edeme periferice/retenție hidrică
	mai puțin frecvente	Edem facial, dureri toracice <sup>4</sup>
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	frecvente	Rănire (leziuni accidentale)

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

<sup>2</sup> De asemenea, următoarele reacții adverse *anterior necunoscute*, au fost raportate în studiile de prevenție a polipilor, la pacienți tratați cu celecoxib 400 mg o dată pe zi, în 2 studii clinice cu durată de până la 3 ani (studiile APC și PreSAP): **Frecvente:** angină pectorală, sindrom de intestin iritabil, nefrolitiază, creștere a creatininemiei, hiperplazie benignă de prostată, creștere 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 membrelor inferioare, creștere a concentrațiilor sodiului în sânge.

<sup>3</sup> Femeile care intenționau să rămână gravide au fost excluse din toate studiile clinice, prin urmare consultarea bazei de date pentru aprecierea frecvenței acestui eveniment nu a fost relevantă.

<sup>4</sup> Frecvențele se bazează pe meta-analiza cumulativă, cu punerea în comun a studiilor care reprezintă expunerea la 38102 de pacienți.

În datele finale (determinate) ale studiilor APC și PreSAP la pacienți tratați cu celecoxib 400 mg zilnic pe o durată de până la 3 ani (date cumulate din ambele studii; pentru rezultatele din fiecare studiu vezi pct. 5.1), frecvența 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 frecvență 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 din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

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

## **4.9 Supradozaj**

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antiinflamatoare nesteroidiene și antireumatice, coxibi, codul ATC: M01AH01

#### Mecanism de acțiune

Celecoxibul este un inhibitor selectiv al ciclooxigenazei-2 (COX-2) în cazul administrării orale în intervalul de 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 (evaluată prin inhibarea formării *ex vivo* a tromboxanului B<sub>2</sub> [TXB<sub>2</sub>]).

#### Efecte farmacodinamice

Ciclooxigenaza este responsabilă de formarea de prostaglandine. Au fost identificate două izoforme: COX-1 și COX-2. S-a arătat că activitatea izoformei COX-2 a enzimei este indusă de stimulii proinflamatori și este considerată ca fiind în principal responsabilă de sinteza mediatorilor prostaglandinici ai durerii, inflamației și reacției febrile. De asemenea, activitatea COX-2 este implicată în ovulație, nidare și închiderea canalului arterial, reglarea funcțiilor renale și a funcțiilor sistemului nervos central (inducerea reacției febrile, percepția durerii și funcțiile cognitive). De asemenea, poate să participe la vindecarea ulcerului. Activitatea COX-2 a fost evidențiată în țesuturile din jurul leziunilor ulceroase gastrice la oameni, 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 cele 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), dar este diferit de sulfonamidele arilaminice (cum sunt sulfametoxazolul și alte antibiotice sulfonamidice).

La doze mari de celecoxib, a fost observată afectarea formării de TXB<sub>2</sub>, care este un efect dependent de doză. Totuși, la indivizii sănătoși, în studii cu doze repetate 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.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Au fost realizate mai multe studii clinice pentru confirmarea eficacității și siguranței în tratamentul artrozei, poliartritei reumatoide și spondilitei anchilozante. Efectele celecoxibului au fost evaluate în cadrul tratamentului inflamației și durerii din gonartroză și coxartroză, la aproximativ 4200 pacienți, în cadrul studiilor controlate placebo sau cu comparator 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 cu comparator activ, cu durata de până la 24 săptămâni. La doze zilnice de 200 mg - 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 cu comparator activ, cu durata de până la 12 săptămâni. În cadrul acestor studii, la doze de 100 mg de două ori pe zi, 200 mg o dată pe zi, 200 mg de două ori pe zi și 400 mg o dată pe zi celecoxibul a determinat îmbunătățirea semnificativă a indicilor de durere, de evoluție generală a afecțiunii și de activitate în spondilita anchilozantă.

Au fost realizate 5 studii randomizate, dublu-orb, controlate, incluzând control endoscopic al tractului gastrointestinal superior, la aproximativ 4500 pacienți fără ulcerații inițiale (celecoxibul a fost utilizat în doze de 50 mg - 400 mg de două ori pe zi). În studiile 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 dintre studiile cu durata de 12 săptămâni, procentul 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 de lungă durată privind siguranța (studiul CLASS, durata 6-15 luni), 5800 pacienți cu artroză și 2200 pacienți cu poliartrită reumatoidă au utilizat celecoxib 400 mg de două ori pe zi (de 4 ori și, respectiv, de 2 ori dozele terapeutice recomandate în artroză și poliartrită 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 utilizat concomitent doze mici de acid acetilsalicilic ( $\leq 325$  mg/zi), mai ales pentru profilaxie CV. În cazul criteriului de evaluare final principal—ulcerele complicate (definite ca hemoragii, perforații sau obstrucții gastro-intestinale), celecoxibul nu a prezentat diferențe statistice semnificative față de tratamentul cu ibuprofen sau diclofenac, considerate individual. De asemenea, în ceea ce privește ulcerele complicate, grupul tratat cu AINS (date combinate pentru AINS utilizate) nu a prezentat diferențe semnificative statistice (risc relativ 0,77, Î 95% 0,41-1,46, pentru toată durata studiului). În cazul criteriului de evaluare 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 frecvență de 4 ori mai mare a ulcerelor complicate, față de cei tratați numai cu celecoxib. Incidența diminuării concentrației de hemoglobină care a fost clinic semnificativă ( $>2$  g/dl), confirmată prin teste repetate, a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu celecoxib, față de grupul de tratament cu AINS (risc relativ 0,29, Î 95% 0,17-0,48). Incidența semnificativ mai mică a acestui eveniment pentru celecoxib s-a menținut și în prezența și în absența tratamentului cu acid acetilsalicilic.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, pentru evaluarea siguranței, cu o durată de 24 de săptămâni, la pacienți cu vârsta  $\geq 60$  ani sau cu antecedente de ulcer gastroduodenal (excluzând utilizatori de acid acetilsalicilic), procentul de pacienți cu scăderi ale hemoglobinei ( $\geq 2$  g/dl) și/sau ale hematocritului ( $\geq 10\%$ ) 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 cu eliberare modificată (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,  $p = 0,0001$ ). Incidența de apariție a complicațiilor gastrointestinale manifestate clinic, precum perforație, obstrucție sau hemoragie a fost foarte scăzută și fără diferențe între grupurile de tratament (4-5 pe grup).

### **Siguranța cardiovasculară – studii de lungă durată la subiecți cu polipi adenomatoși sporadici**

Au fost efectuate două studii cu celecoxib în care au fost incluși subiecți cu polipi adenomatoși sporadici, adică studiul APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) și studiul PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). În studiul APC, a existat o creștere dependentă de doză a criteriului de evaluare final compus privind decesul CV, infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral (determinat) în cazul administrării de celecoxib, față de placebo, pe parcursul a 3 ani de tratament. Studiul PreSAP nu a demonstrat un risc crescut statistic semnificativ pentru același criteriu de evaluare final compus.

În cadrul studiului APC, riscurile relative, comparativ cu placebo, pentru un criteriu de evaluare final compus (determinat), incluzând deces CV, 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 de 2,8 (ÎI 95% 1,1-7,2) pentru celecoxib 200 mg de două ori pe zi. Procentele cumulate pentru acest criteriu de evaluare final compus, pe o perioadă de 3 ani, au fost de 3,0% (20/671 indivizi) și, respectiv, de 2,5% (17/685 indivizi), comparativ cu 0,9% (6/679 indivizi) pentru placebo. Creșterile observate în ambele grupuri tratate cu celecoxib, comparativ cu placebo, au fost determinate în principal de incidența crescută a infarctului miocardic.

În studiul PreSAP, riscul relativ, comparativ cu placebo, pentru același criteriu de evaluare final compus (determinat) a fost de 1,2 (ÎI 95% 0,6-2,4) pentru celecoxib 400 mg o dată pe zi. Frecvențele cumulative pentru acest criteriu de evaluare final compus, pe o perioadă de 3 ani, au fost de 2,3% (21/933 indivizi) și, respectiv, 1,9% (12/628 indivizi). Incidența infarctului miocardic (determinat) a fost de 1,0% (9/933 indivizi) pentru celecoxib 400 mg o dată pe zi și de 0,6% (4/628 indivizi) pentru placebo.

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

### **Evaluarea randomizată prospectivă a siguranței integrate a Celecoxib față de Ibuprofen sau Naproxen (PRECISION)**

Studiul PRECISION a fost un studiu dublu-orb cu privire la siguranța cardiovasculară la pacienții cu artroză sau poliartrită reumatoidă, cu risc crescut de boli cardiovasculare sau având boli cardiovasculare, care a comparat administrarea de celecoxib (200-400 mg zilnic) cu utilizarea de naproxen (750-1000 mg zilnic) și ibuprofen (1800-2400 mg zilnic). Criteriul principal de evaluare, Colaborarea Cercetărilor Antiplachetare (APTC), a fost un criteriu compus, determinat independent, format din deces cardiovascular (inclusiv moarte prin hemoragie), infarct miocardic non-letal sau accident vascular cerebral non-letal. Studiul a fost planificat cu o potență de 80% pentru evaluarea non-inferiorității. Tuturor pacienților din studiul deschis le-a fost prescris esomeprazol (20-40 mg) pentru protecția gastro-intestinală. Pacienților care luau doze mici de acid acetilsalicilic li s-a permis continuarea tratamentului, la momentul inițial, aproape jumătate dintre subiecți erau tratați cu acid

acetilsalicilic. Doza medie administrată a fost de  $209 \pm 37$  mg/zi pentru celecoxib,  $2045 \pm 246$  pentru ibuprofen și  $852 \pm 103$  pentru naproxen. În ceea ce privește criteriul principal de evaluare, celecoxibul, în comparație fie cu naproxenul, fie cu ibuprofenul, a întrunit toate cele patru cerințe prestabilite de non-inferioritate, vezi Tabelul 2.

Alte criterii secundare și terțiare, testate în mod independent, au inclus rezultate cardiovasculare, gastrointestinale și renale. În plus, a existat un sub-studiu de 4 luni, concentrat pe efectele celor trei medicamente asupra tensiunii arteriale măsurate prin monitorizarea ambulatorie (ABPM).

**Tabelul 2. Analiza primară a criteriului principal de evaluare compus determinat APTC**

<b>Analiza Intenție-de-tratament (ITT, până la luna 30)</b>			
	<b>Celecoxib 100-200 mg de două ori pe zi</b>	<b>Ibuprofen 600-800 mg de trei ori pe zi</b>	<b>Naproxen 375-500 mg de două ori pe zi</b>
N	8072	8040	7969
Subiecți cu evenimente	188 (2,3%)	218 (2,7%)	201 (2,5%)
Comparație în perechi	<b>Celecoxib cu Naproxen</b>	<b>Celecoxib cu Ibuprofen</b>	<b>Ibuprofen cu Naproxen</b>
RR (95% Î)	0,93 (0,76, 1,13)	0,86 (0,70, 1,04)	1,08 (0,89, 1,31)
<b>Analiza Intenție-de-tratament-modificată (mITT, sub tratament până la luna 43)</b>			
	<b>Celecoxib 100-200 mg de două ori pe zi</b>	<b>Ibuprofen 600-800 mg de trei ori pe zi</b>	<b>Naproxen 375-500 mg de două ori pe zi</b>
N	8030	7990	7933
Subiecți cu evenimente	134 (1,7%)	155 (1,9%)	144 (1,8%)
Comparație în perechi	<b>Celecoxib cu Naproxen</b>	<b>Celecoxib cu Ibuprofen</b>	<b>Ibuprofen cu Naproxen</b>
RR (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 tratament cu celecoxib și comparator pentru criteriile secundare și terțiare și nu au existat, în general, rezultate neașteptate în ceea ce privește siguranța.

Luată împreună datele din studiul PRECISION indică faptul că celecoxibul, la doza cea mai mică aprobată de 100 mg de două ori pe zi, nu este inferior ibuprofenului administrat în intervalul 600 mg - 800 mg de trei ori pe zi sau naproxenului administrat în intervalul 375 mg - 500 mg de două ori pe zi, cu privire la efectele adverse cardiovasculare. Riscurile cardiovasculare ale clasei AINS, inclusiv coxibii, sunt dependente de doză, prin urmare, rezultatele pentru celecoxib 200 mg zilnic pentru criteriul final compus cardiovascular nu pot fi extrapolate la schemele terapeutice cu doze mai mari de celecoxib.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

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

### Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 97% la concentrațiile plasmatică terapeutice, iar medicamentul nu se leagă preferențial de eritrocite.

### Metabolizare

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

Activitatea izoenzimei 2C9 a citocromului P450 este redusă la indivizii cu polimorfism genetic, cum ar fi homozigoți cu polimorfism CYP2C9\*3, fapt care duce la scăderea activității enzimaticice.

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 în ziua 7 au fost de aproximativ 4 ori mai mari și, respectiv, de 7 ori mai mari, la subiecții cu genotip CYP2C9 \*3/\*3, comparativ cu alte genotipuri. În trei studii separate cu doză unică, care au inclus un număr total de 5 subiecți cu genotip CYP2C9 \*3/\*3,  $ASC_{0-24}$  pentru doza unică a crescut de aproximativ 3 ori, față de cea observată la metabolizatorii normali. Se estimează că frecvența de apariție a genotipului homozigot \*3/\*3 este de 0,3-1,0% între diferite grupuri etnice.

Celecoxib trebuie administrat cu precauție pacienților care sunt cunoscuți sau suspecionați cu activitate enzimatică lentă de metabolizare prin intermediul izoenzimei 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 cauziene.

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

Față de indivizii 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 desfășurate 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 precauție 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 neschimbată în urină. Variabilitatea inter-individuală în ceea ce privește expunerea la celecoxib prezintă un factor de aproximativ 10. În cazul administrării de doze situate în intervalul dozelor terapeutice, celecoxibul prezintă o farmacocinetica independentă de doză și timp. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 8-12 ore. Concentrația plasmatică la starea de echilibru este atinsă în 5 zile de tratament.

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

Pe baza studiilor convenționale de toxicitate după doze repetate, mutagenicitate sau carcinogenitate, datele de siguranță non-clinice nu au identificat nici un risc potențial pentru om, cu excepția celor deja menționate la punctele 4.4, 4.6 și 5.1 ale RCP.

Administrat pe cale orală la doze  $\geq 150$  mg/kg/zi (aproximativ de 2 ori expunerea la om la doza de 200 mg de două ori pe zi, măsurată pe baza  $ASC_{0-24}$ ), celecoxibul a determinat o creștere a incidenței defectelor septale ventriculare, un eveniment rar, și modificări fetale, cum sunt coaste sudate, sternebre sudate și sternebre diforme atunci când a fost utilizat la iepuri în perioada organogenezei. O creștere a incidenței herniilor diafragmatice dependentă de doză a fost observată atunci când la șobolani s-a administrat oral celecoxib la doze  $\geq 30$  mg/kg/zi (aproximativ de 6 ori expunerea la om la doza de 200 mg de 2 ori pe zi, pe baza  $ASC_{0-24}$ ) în perioada organogenezei. Aceste efecte sunt de așteptat ca urmare a inhibării sintezei de prostaglandine. La șobolani, expunerea la celecoxib în timpul dezvoltării embrionare precoce a rezultat în pierderi pre-implantare și post-implantare, și în reducerea supraviețuirii embrio/fetale.

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

Într-un studiu de toxicitate cu durată de 2 ani, la șobolanii masculi tratați cu doze mari a fost observată creșterea frecvenței trombozei, cu altă localizare decât la nivelul glandei medulosuprenale.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### Excipienți pentru capsula de 100 mg:

Lactoză monohidrat  
Povidonă 40  
Croscarmeloză sodică  
Docusat sodic  
Stearat de magneziu

#### Corp și capac:

Dioxid de titan (E171)  
Gelatină

Cerneală de inscripționare – shellac, propilenglicol, soluție concentrată de amoniac, hidroxid de potasiu, oxid negru de fer (E172)

#### Excipienți pentru capsula de 200 mg:

Lactoză monohidrat  
Povidonă 40  
Croscarmeloză sodică  
Stearat de magneziu  
Laurilsulfat de sodiu

#### Corp:

Dioxid de titan (E171)  
Gelatină

#### Capac:

Dioxid de titan (E171)  
Gelatină  
Oxid roșu de fer (E172)  
Oxid galben de fer (E172)

Cerneală de inscripționare – shellac, propilenglicol, soluție concentrată de amoniac, hidroxid de potasiu, oxid negru de fer (E172)



## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister transparent din PVC-PVdC/Al.

Mărimi de ambalaj:

Algoxib 100 mg capsule: 10, 20, 30, 40, 50, 60 și 100 capsule

Algoxib 200 mg capsule: 10, 20, 30, 40, 50, 60 și 100 capsule

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

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

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

Zentiva k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Praga 10,  
Republica Cehă

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

13614/2020/01-07

13615/2020/01-07

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

Data primei autorizări: Decembrie 2013

Data reînnoirii autorizației: Decembrie 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2020