

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Celecoxib Teva 100 mg capsule

Celecoxib Teva 200 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține celecoxib 100 mg

Excipient cu efect cunoscut: fiecare capsulă conține lactoză (sub formă de lactoză monohidrat) 23,56 mg.

Fiecare capsulă conține celecoxib 200 mg

Excipient cu efect cunoscut: fiecare capsulă conține lactoză (sub formă de lactoză monohidrat) 47,12 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, 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 Indicații terapeutice

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Artroză

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

Poliartrită reumatoidă

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

Spondilită anchilozantă

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

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Insuficiență hepatică

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

Insuficiență renală

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

Copii și adolescenți

Celecoxib nu este indicat pentru utilizare la copii.

Metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C9

La pacienții care sunt cunoscuți sau suspecți a fi metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C9, pe baza genotipului sau a antecedentelor/experienței cu alte substraturi ale CYP2C9, celecoxib trebuie administrat

cu prudență, deoarece riscul apariției reacțiilor adverse dependente de doză este crescut. Trebuie luată în considerare reducerea dozei până la jumătate din cea mai mică doză recomandată (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

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

4.3 Contraindicații

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

Hipersensibilitate cunoscută la sulfonamide.

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

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

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

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

Pacienți cu clearance al creatininei < 30 ml/min.

Boală intestinală inflamatorie.

Insuficiență cardiacă congestivă (clasele NYHA II-IV).

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte gastro-intestinale (GI)

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

La pacienții care utilizează acid acetilsalicilic (chiar și în doze mici) concomitent cu celecoxib există un risc suplimentar de reacții adverse gastro-intestinale (ulcerații sau alte complicații gastro-intestinale). În studiile clinice pe termen lung nu a fost demonstrată o diferență semnificativă între administrarea asocierii de inhibitori selectivi ai COX-2 și acid acetilsalicilic, comparativ cu administrarea asocierii de AINS și acid acetilsalicilic în ceea ce privește profilul de siguranță gastro-intestinală (vezi pct. 5.1).

Utilizarea concomitentă a AINS

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

Efecte cardiovasculare

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

Deoarece riscul cardiovascular al celecoxibului poate crește o dată cu creșterea dozei sau a duratei de expunere, trebuie recurs la cea mai scurtă durată posibilă de tratament și la cea mai mică doză eficientă. AINS, inclusiv inhibitorii selectivi ai COX-2, au fost asociați cu un risc crescut de evenimente adverse cardiovasculare și trombotice, în cazul administrării de lungă durată. Magnitudinea exactă a riscului asociat cu o doză unică nu a fost determinată, după cum nu a fost determinată nici durata exactă a terapiei asociată cu un risc crescut. Ameliorarea simptomatică și răspunsul terapeutic trebuie reevaluate periodic, mai ales la pacienții cu artroză (vezi pct. 4.2, 4.3, 4.8 și 5.1).

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

Retenție hidrică și edeme

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

Hipertensiune arterială

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

Efecte hepatice și renale

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

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

Au fost raportate la administrarea de celecoxib unele cazuri de reacții hepatice severe, inclusiv hepatită fulminantă (în unele cazuri letală), necroză hepatică și insuficiență hepatică (în unele cazuri letală sau care necesită transplant hepatic). Dintre cazurile pentru care a fost raportat timpul până la debutul

evenimentului advers, cele mai multe evenimente adverse hepatice au apărut în decurs de o lună de la inițierea tratamentului cu celecoxib (vezi pct. 4.8).

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

Inhibarea CYP2D6

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

Metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C9

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

Reacții cutanate și reacții de hipersensibilitate sistemice

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

Generale

Celecoxibul poate masca febra și alte semne de inflamație.

Utilizarea împreună cu anticoagulante orale

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

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

Excipienți

Lactoză

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

Sodiu

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Anticoagulante

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

Antihipertensive

AINS pot reduce efectul medicamentelor antihipertensive, inclusiv inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, diuretice și beta-blocante. Similar AINS, riscul de insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă, poate crește la unii pacienți cu disfuncție renală (de exemplu pacienți deshidratați, pacienți tratați cu diuretice sau vârstnici) atunci când inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniștii receptorilor pentru angiotensină II și/sau diureticele sunt utilizate concomitent cu AINS, inclusiv cu celecoxib. De aceea, aceste administrări concomitente trebuie efectuate cu prudență, în special la pacienții vârstnici. Pacienții trebuie hidratați în mod adecvat, iar funcția renală trebuie monitorizată după inițierea terapiei concomitente și periodic în timpul acesteia.

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

Ciclosporină și tacrolimus

Administrarea concomitentă de AINS și ciclosporină sau tacrolimus poate crește efectul nefrototoxic al ciclosporinei și, respectiv, al tacrolimusului. Funcția 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 afecțiunilor cardiovasculare (CV). În studiile comunicate, similar altor AINS, a fost prezentat riscul crescut de ulcerații sau alte complicații gastro-intestinale în cazul administrării concomitente de acid acetilsalicilic în doze mici, comparativ cu situațiile în care a fost administrat numai celecoxib (vezi pct. 5.1).

Interacțiuni farmacocinetice

Efectele celecoxibului asupra altor medicamente

Inhibarea CYP2D6

Celecoxibul este un inhibitor al CYP2D6. Concentrațiile plasmatice ale medicamentelor care constituie un substrat pentru această enzimă pot crește în cazul tratamentului concomitent cu celecoxib. Exemple de medicamente care sunt metabolizate prin intermediul CYP2D6 sunt: antidepresivele (tricyclice și

inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei - ISRS), neurolepticele, antiaritmicele etc. Pot fi necesare stabiliri individualizate ale dozelor substraturilor enzimei CYP2D6 atunci când se inițiază tratamentul cu celecoxib sau în timpul creșterii dozelor sau la terminarea tratamentului cu celecoxib.

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

Inhibarea CYP2C19

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

Metotrexat

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

Litiu

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

Contraceptive orale

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

Glibenclamidă/tolbutamidă

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

Metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C9

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

Inhibitori și inductori ai CYP2C9

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

Ketoconazol și antiacide

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

Copii și adolescenți

Studii de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

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

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

Alăptare

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

Fertilitatea

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

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

Pacienții care prezintă amețeli, vertij sau somnolență în timpul tratamentului cu celecoxib nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

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

- Reacțiile adverse raportate la pacienți cu artroză și pacienți cu poliartrită reumatoidă, cu rate de incidență mai mari de 0,01% și mai mari decât cele raportate pentru placebo pe parcursul a 12 studii clinice controlate placebo și/sau activ, cu o durată de până la 12 săptămâni, cu doze zilnice de celecoxib de la 100 mg până la 800 mg. În studiile suplimentare în care s-au utilizat medicamente AINS non-selective drept comparatori, aproximativ 7400 de pacienți cu artrită au fost tratați cu celecoxib în doze zilnice de până la 800 mg, incluzând aproximativ 2300 de pacienți tratați timp de 1 an sau mai mult. Reacțiile adverse observate la administrarea de celecoxib în aceste studii

suplimentare au fost în concordanță cu cele observate la pacienții cu artroză și poliartrită reumatoidă prezentate în **Tabelul 1**.

- Reacții adverse raportate cu rate de incidență mai mari decât cele raportate pentru placebo, la pacienți tratați cu celecoxib 400 mg o dată pe zi, în studii pe termen lung de prevenție a polipilor, cu o durată de până la 3 ani (studiile Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) și Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PreSAP), vezi pct. 5.1, Siguranța Cardiovasculară – Studii pe termen lung implicând subiecți cu polipi adenomatoși sporadici). Reacțiile adverse raportate spontan după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate într-o perioadă de timp în care se estimează că au fost tratați cu celecoxib > 70 de milioane de pacienți (doze, durată și indicații diferite). Chiar dacă acestea au fost identificate ca reacții din raportările după punerea pe piață, au fost consultate datele provenite din studii clinice pentru a estima frecvența. Frecvențele sunt bazate pe o meta-analiză cumulativă cu agregarea studiilor clinice reprezentând o expunere la 38102 pacienți.

Tabelul 1. Reacțiile adverse la medicament raportate în cadrul studiilor clinice cu celecoxib și în cadrul experienței de după punerea pe piață (Termeni MedDRA)^{1,2}

Clasa de aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor adverse la medicament					Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)	
Infecții și infestări		Sinuzită, infecții ale tractului respirator superior, faringită, infecții ale tractului urinar				
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie	Leucopenie, trombocitopenie	Pancitopenie ⁴	
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate			Șoc anafilactic 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	Aritmic 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, flatulență, 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 ALT și AST)	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		Erupecie 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 , erupție indusă de medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) ⁴ , pustuloză exantematoasă acută generalizată (AGEP) ⁴ , dermatită buloasă ⁴	
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie ⁴	Spasme musculare (crampe la nivelul membrelor inferioare)		Miozită ⁴	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Creștere a creatinine miei, creștere a concentrații ei serice a ureei	Insuficiență renală acută ⁴ , hiponatremie ⁴	Nefrită tubulointerstițială ⁴ , sindrom nefrotic ⁴ , glomerulonef rită cu leziuni minime ⁴	
Tulburări ale aparaturii 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/retenții e de lichide	Edem facial, dureri toracice ⁴			
Leziuni, intoxicații și complicații legate		Leziuni (leziuni accidentale)				

de procedurile utilizate						
<p>¹ Reacții adverse care au fost raportate în studii de prevenție a polipilor, la pacienți tratați cu celecoxib 400 mg o dată pe zi, în 2 studii clinice cu durată de până la 3 ani (studiile APC și PreSAP). Reacțiile adverse menționate mai sus pentru studiile de prevenție a polipilor sunt doar acelea care au fost în prealabil identificate ca urmare a supravegherii medicamentului după punerea pe piață sau care au apărut cu o frecvență mai mare decât în studiile privind artrita.</p> <p>² De asemenea, următoarele reacții adverse <i>până atunci necunoscute</i>, au fost raportate în studiile de prevenție a polipilor, la pacienți tratați cu celecoxib 400 mg o dată pe zi, în 2 studii clinice cu durată de până la 3 ani (studiile APC și PreSAP): Frecvente: angină pectorală, sindrom de colon iritabil, nefrolitiază, creștere a creatininemiei, hiperplazie benignă de prostată, creștere în greutate. Mai puțin frecvente: infecții cu <i>Helicobacter pylori</i>, herpes zoster, erizipel, bronhopneumonie, labirintită, infecții gingivale, lipom, floculații în umoarea vitrosă, 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 plasmatice ale sodiului.</p> <p>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.</p> <p>⁴ Frecvențele sunt bazate pe o meta-analiză cumulativă cu agregarea studiilor clinice reprezentând o expunere la 38102 pacienți.</p>						

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după punerea pe piață a medicamentului este importantă. Aceasta 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.

Raportând reacțiile adverse

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Celecoxibul este un inhibitor selectiv al ciclooxigenazei-2 (COX-2), în cazul administrării orale la doze terapeutice (200-400 mg pe zi). La aceste doze terapeutice, la voluntarii sănătoși, nu a fost observată o inhibare semnificativă statistic a COX-1 (evidențiată prin inhibarea formării *ex vivo* a tromboxanului B₂ [TxB₂]).

Efecte farmacodinamice

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

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

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 și alte antibiotice sulfonamidice).

Influențarea formării de TxB₂, care este un efect dependent de doză, a fost observată la doze mari de celecoxib. Totuși, la subiecții sănătoși, în studiile în care s-au administrat repetat doze mici de 600 mg de două ori pe zi (de trei ori mai mari decât cea mai mare doză recomandată), celecoxibul nu a influențat agregarea plachetară și timpul de sângerare, comparativ cu placebo.

Eficacitate și siguranță clinică

Au fost realizate mai multe studii clinice pentru confirmarea eficacității și siguranței în tratamentul artrozei, poliartritei reumatoide și spondilitei anchilozante. Efectele celecoxibului au fost evaluate în cadrul tratamentului inflamației și durerii din gonartroză și coxartroză, la aproximativ 4200 pacienți, în cadrul studiilor controlate placebo sau activ, cu durata de până la 12 săptămâni. De asemenea, a fost evaluat și în cadrul tratamentului inflamației și durerii din poliartrita reumatoidă, la aproximativ 2100 pacienți, în cadrul studiilor clinice controlate placebo sau activ, cu durata de până la 24 săptămâni. La doze zilnice de 200-400 mg, celecoxibul a dus la ameliorarea durerii în primele 24 de ore de la administrare. Celecoxib a fost evaluat pentru tratamentul simptomatic al spondilitei anchilozante la 896 pacienți în cadrul studiilor clinice controlate placebo sau activ, cu durata de până la 12 săptămâni. În cadrul acestor studii, în cazul administrării de doze de 100 mg de două ori pe zi, 200 mg o dată pe zi, 200 mg de două ori pe zi și 400 mg o dată pe zi, celecoxibul a determinat îmbunătățirea semnificativă a indicilor de durere, de evoluție generală a afecțiunii și de activitate în spondilita anchilozantă.

Au fost realizate cinci studii randomizate, controlate dublu-orb, cu control endoscopic la nivelul etajului gastro-intestinal superior, incluzând aproximativ 4500 pacienți fără ulceratii inițiale (celecoxibul a fost utilizat în doze de 50-400 mg de două ori pe zi). În studiile care au implicat investigații endoscopice, cu

durata de 12 săptămâni, celecoxibul (100-800 mg pe zi) a fost asociat cu un risc semnificativ mai mic pentru ulcerul gastro-duodenal, față de naproxen (1000 mg pe zi) și ibuprofen (2400 mg pe zi). Datele privind comparația cu diclofenacul (150 mg pe zi) au fost neconcludente. În două studii cu durata de 12 săptămâni, procentajul pacienților cu ulceratii gastro-duodenale decelate endoscopic nu a fost semnificativ diferit între placebo și celecoxib administrat în doze de 200 mg de două ori pe zi și 400 mg de două ori pe zi.

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

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

Siguranța Cardiovasculară – Studii pe termen lung implicând subiecți cu polipi adenomatoși sporadici

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

În cadrul studiului APC, riscurile relative comparativ cu placebo pentru un criteriu de evaluare final compus (atribuit), incluzând deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral, a fost de 3,4 (ÎI 95% 1,4-8,5) pentru celecoxib administrat în doză de 400 mg de două ori pe zi

și de 2,8 (Î 95% 1,1-7,2) pentru celecoxib administrat în doză de 200 mg de două ori pe zi. Ratele cumulative pentru acest criteriu de evaluare final compus, pe o perioadă de 3 ani, au fost de 3,0% (20/671 subiecți) și respectiv de 2,5% (17/685 subiecți) comparativ cu 0,9% (6/679 subiecți) pentru placebo. Creșterile observate în ambele grupuri tratate cu celecoxib, comparativ cu placebo, au fost determinate în principal de incidența crescută de infarct miocardic.

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

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

Prospective Randomised Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen (PRECISION)

Studiul PRECISION a fost un studiu dublu-orb privind siguranța cardiovasculară la pacienții cu artroză sau poliartrită reumatoidă 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, Antiplatelet Trialists Collaboration (APTC), 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-specified 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 APTC 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
HR (ÎI 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
HR (ÎI 95%)	0,90 (0,72; 1,14)	0,81 (0,64; 1,02)	1,12 (0,889; 1,40)

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

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

Distribuție

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

Metabolizare

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

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

Într-un studiu farmacocinetic cu celecoxib administrat în doză de 200 mg o dată pe zi la voluntari sănătoși, cu genotip fie CYP2C9 *1/*1, CYP2C9 *1/*3 sau CYP2C9 *3/*3, medianele C_{max} și ASC_{0-24} ale celecoxibului timp de 7 zile au fost de aproximativ 4 ori mai mari și, respectiv, de 7 ori mai mari, la

subiecții cu genotip CYP2C9 *3/*3, comparativ cu alte genotipuri. În trei studii separate cu doză unică, care au inclus un număr total de 5 subiecți cu genotip CYP2C9 *3/*3, ASC₀₋₂₄ pentru doza unică a crescut de aproximativ 3 ori față de ceea ce înregistrată la metabolizatorii normali. Se estimează că frecvența de apariție a genotipului homozigot *3/*3 este de 0,3-1,0% între diferite grupuri etnice.

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

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

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

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

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

Eliminare

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice de siguranță nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate, 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 și 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 ASC₀₋₂₄) 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 și zi (expunere de aproximativ de 6 ori mai mare decât cea la om pe baza ASC₀₋₂₄ 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 concepție pre- și postnădare, precum și reducerea supraviețuirii embrionare/fetale.

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul 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 inscripționare (100 mg)

Shellac (E904)

Propilenglicol (E1520)

FD&C Blue #2 Aluminium Lake (E132)

Cerneală de inscripționare (200 mg)

Shellac (E904)

Propilenglicol (E1520)

Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Celecoxib Teva 100 mg:

Blister din PVC/Al în cutii care conțin 10, 20, 30, 50, 60, 100 capsule.

Celecoxib Teva 200 mg:

Blister din PVC/Al în cutii care conțin 10, 20, 30, 50, 60, 100 capsule.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2022