

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Celecoxib Terapia 100 mg capsule  
Celecoxib Terapia 200 mg capsule

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține celecoxib 100 mg sau 200 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 21,5 mg sau 43 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Capsule gelatinoase opace, de culoare albă până la aproape albă (mărimea 4), inscripționate cu „CC” pe capac și cu „100” pe corpul capsulei, cu cerneală de culoare neagră, care conțin pulbere granulară de culoare aproape albă.

Capsule gelatinoase opace, de culoare albă până la aproape albă (mărimea 2), inscripționate cu „CC” pe capac și cu „200” pe corpul capsulei, cu cerneală de culoare neagră, care conțin pulbere granulară de culoare aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al artrozei, poliartritei reumatoide și spondilitei anchilozante.

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

Celecoxib Terapia este indicat la adulți.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Deoarece riscurile cardiovasculare ale celecoxibului pot crește odată cu doza și cu durata expunerii, trebuie să se utilizeze cea mai scurtă durată de tratament posibilă și cea mai mică doză eficace zilnică. Necesitatea administrării medicamentului pentru ameliorarea simptomelor și răspunsul terapeutic trebuie reevaluate periodic, în special la pacienții cu artroză (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.8 și 5.1).

*Artroză:* doza uzuală zilnică recomandată este de **200 mg o dată pe zi sau administrată divizat în două prize**. La unii pacienți care prezintă o ameliorare insuficientă a simptomelor, **creșterea dozei la 200 mg de două ori pe zi** poate duce la creșterea eficacității medicamentului. Dacă după două săptămâni de tratament nu există o creștere a beneficiului terapeutic, trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice.

*Poliartrită reumatoidă:* doza inițială zilnică recomandată este de **200 mg, administrată divizat în două prize**. Dacă este necesar, doza poate fi ulterior **creșcută la 200 mg de două ori pe zi**. Dacă după două săptămâni de tratament nu există o creștere a beneficiului terapeutic, trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice.

*Spondilită anchilozantă:* doza zilnică recomandată este de **200 mg o dată pe zi sau administrată în două prize divizate**. La unii pacienți cu o ameliorare insuficientă a simptomelor, **creșterea dozei la 400 mg o dată pe zi sau administrată divizat în două prize** poate crește eficacitatea medicamentului. Dacă după două săptămâni de tratament nu există o creștere a beneficiului terapeutic, trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice.

Doza zilnică maximă recomandată este de 400 mg o dată pe zi, pentru toate indicațiile.

*Vârstnici (>65 ani)*

Ca și la adulții mai tineri, trebuie utilizată o doză inițială de 200 mg pe zi. Dacă este necesar, doza poate fi crescută ulterior până la 200 mg, de două ori pe zi. Se impune o prudență deosebită la pacienții vârstnici cu o greutate corporală sub 50 kg. (Vezi pct. 4.4 și 5.2).

*Insuficiență hepatică:*

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

*Insuficiență renală:*

Există o experiență limitată cu celecoxib la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, prin urmare se impune prudență atunci când se administrează tratamentul la acești pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

*Copii și adolescenți:*

Celecoxib nu este indicat pentru a fi administrat la copii și adolescenți.

*Metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C9:*

Celecoxib trebuie administrat cu prudență la pacienții despre care se cunoaște sau se suspectează faptul că sunt metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C9 pe baza genotipului sau anamnezei/experienței anterioare cu alte substraturi ale CYP2C9, deoarece există un risc crescut de reacții adverse dependente de doză. Trebuie avută în vedere scăderea dozei la jumătate din doza minimă recomandată. (Vezi pct. 5.2)

Mod de administrare

Administrare orală

Celecoxib Terapia poate fi administrat cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

Antecedente de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 6.1).

Hipersensibilitate cunoscută la sulfonamide.

Ulcer peptic activ sau hemoragie gastro-intestinală (GI).

Pacienți cu astm bronșic, rinită acută, polipoză nazală, angioedem, urticarie sau alte reacții de tip alergic după administrarea acidului acetilsalicilic sau a altor AINS, inclusiv inhibitori ai COX-2 (ciclooxigenază 2).

La gravide sau la femei aflate la vârsta fertilă, cu excepția cazului în care se utilizează o metodă contraceptivă eficientă (vezi pct. 4.5). S-a demonstrat că celecoxib provoacă malformații la cele două specii de animale studiate (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).

Disfuncție hepatică severă (albuminemie <25 g/l sau scor Child-Pugh ≥10).

Pacienți cu clearance-ul estimat al creatininei <30 ml/min.

Boală inflamatorie intestinală.

Insuficiență cardiacă congestivă (clasa NYHA II-IV).

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

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

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

La pacienții cărora li s-a administrat celecoxib au apărut complicații la nivelul tractului gastro-intestinal superior [perforații, ulcerații sau hemoragii (PUH)], unele dintre acestea având evoluție letală. Se recomandă prudență în tratamentul pacienților cu risc de apariție a complicațiilor gastro-intestinale ca urmare a administrării AINS; la pacienții vârstnici cărora li se administrează concomitent orice alt AINS sau acid acetilsalicilic sau la pacienții cu antecedente de boli gastro-intestinale, cum sunt ulcerațiile și hemoragiile gastro-intestinale.

Atunci când celecoxib este administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (chiar și în doze mici), există un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse gastro-intestinale (ulcerații sau alte complicații gastro-intestinale).

În cadrul studiilor clinice pe termen lung nu s-a demonstrat o diferență semnificativă în ceea ce privește profilul de siguranță la nivel GI în cazul asocierii inhibitorilor selectivi ai COX-2 cu acid acetilsalicilic, comparativ cu asocierea AINS și acid acetilsalicilic (vezi pct. 5.1).

##### Administrarea concomitentă a AINS

Trebuie evitată administrarea concomitentă de celecoxib și un AINS, altul decât acidul acetilsalicilic (aspirina).

##### Efecte cardiovasculare

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

Deoarece riscurile cardiovasculare ale celecoxibului pot crește cu doza și cu durata expunerii, trebuie să se utilizeze cea mai scurtă durată de tratament posibilă și cea mai mică doză eficientă zilnică.

AINS, inclusiv inhibitorii selectivi ai COX-2, au fost asociate cu risc crescut de evenimente adverse cardiovasculare și trombotice atunci când sunt luate pe termen lung. Mărimea exactă a riscului asociat cu o doză unică nu a fost determinată și nici durată exactă a terapiei asociată cu riscul crescut.

Necesitatea administrării medicamentului pentru ameliorarea simptomelor și răspunsul terapeutic trebuie reevaluate periodic, în special 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 au efecte antiagregante plachetare. Prin urmare, tratamentul antiagregant plachetar nu trebuie întrerupt (vezi pct. 5.1).

#### Retenție hidrică și edem

Similar altor medicamente care inhibă sinteza de prostaglandine, la pacienții tratați cu celecoxib au fost observate fenomene de retenție hidrică și edem. Prin urmare se impune precauție la pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă, insuficiență ventriculară stângă sau hipertensiune arterială, precum și la cei care prezintă edeme preexistente din orice altă cauză, deoarece inhibarea sintezei prostaglandinelor poate duce la deteriorarea funcției renale și la retenție hidrică. De asemenea se impune precauție la pacienții cărora li se administrează tratament diuretic sau care prezintă risc hipovolemic.

#### Hipertensiune arterială

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

#### Efecte hepatice și renale

Funcțiile renale sau hepatice compromise și în special disfuncția cardiacă sunt mai posibile la vârstnici; de aceea, la vârstnici este necesară supraveghere medicală adecvată.

AINS, inclusiv celecoxib pot provoca toxicitate renală. Studiile clinice cu celecoxib au demonstrat că efectele renale sunt similare cu cele observate în cazul tratamentului cu AINS. Pacienții cu risc maxim de toxicitate renală sunt cei cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă, disfuncție hepatică, cei cărora li se administrează diuretice, inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II precum și persoanele vârstnice. Acești pacienți trebuie monitorizați atent în timpul tratamentului cu celecoxib.

În cazul administrării celecoxibului au fost raportate unele cazuri de reacții hepatice severe, inclusiv hepatită fulminantă (în unele cazuri letală), necroză hepatică și insuficiență hepatică (în unele cazuri cu evoluție 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 interval de o lună de la inițierea tratamentului cu celecoxib (vezi pct. 4.8).

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

#### Inhibarea CYP

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

Se impune prudență în tratamentul pacienților cunoscuți ca fiind metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C9 (vezi pct. 5.2).

#### Reacții de hipersensibilitate sistemică și cutanată

Foarte rar au fost raportate reacții cutanate grave, unele letale, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică în asociere cu administrarea celecoxibului (vezi pct. 4.8). Riscul maxim de apariție a acestor reacții pare a fi la începutul tratamentului: debutul reacțiilor a avut loc în prima lună de tratament în majoritatea cazurilor. La pacienții cărora li s-a administrat celecoxib au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave (inclusiv anafilaxie, angioedem și erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS sau de hipersensibilitate (vezi pct. 4.8)). Pacienții cu antecedente de alergii la sulfonamide sau la orice alt medicament alergizant 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 prima apariție a semnelor de erupție cutanată, leziuni la nivelul mucoaselor sau orice alt semn de hipersensibilitate.

### Generale

Celecoxibul poate masca febra și alte semne de inflamație.

La pacienții cărora li s-a administrat tratament concomitent cu warfarină au fost observate hemoragii grave. S-a raportat creșterea timpului de protrombină (INR) în situația în care există această terapie concomitentă. Prin urmare, acesta trebuie monitorizat îndeaproape la pacienții cărora li se administrează anticoagulante orale de tip warfarină/cumarină, în special atunci când se inițiază terapia cu celecoxib sau se modifică doza de celecoxib (vezi pct 4.5). Utilizarea concomitentă a anticoagulantelor cu AINS poate crește riscul de sângerare. Se recomandă prudență în cazul tratamentului concomitent cu celecoxib și warfarină sau alte anticoagulante orale (de exemplu apixaban, dabigatran și rivaroxaban) (vezi pct. 4.5).

Celecoxib 100 mg și 200 mg capsule conține lactoză (21,5 mg și, respectiv 43 mg). Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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

### *Interacțiuni farmacodinamice*

Activitatea anticoagulantă trebuie monitorizată la pacienții cărora li se administrează warfarină sau alte anticoagulante cumarinice, în mod deosebit în primele zile de la începerea tratamentului sau de la modificarea dozei de celecoxib, deoarece la acești pacienți există un risc crescut de complicații hemoragice. Prin urmare, la pacienții tratați cu anticoagulante orale, timpul de protrombină și INR-ul trebuie monitorizate cu atenție, mai ales în primele zile după începerea tratamentului cu celecoxib sau după modificarea dozei de celecoxib (vezi pct. 4.4). Au fost raportate evenimente hemoragice asociate cu creșterea timpului de protrombină, uneori letale, mai ales la pacienții vârstnici cărora li s-au administrat concomitent celecoxib și warfarină.

AINS pot reduce efectul medicamentelor diuretice și antihipertensive. Similar AINS, riscul de insuficiență renală acută, de obicei reversibilă, poate crește la unii pacienți cu disfuncție renală (de exemplu pacienți deshidratați sau cărora li se administrează diuretice sau pacienți vârstnici) dacă inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sau antagoniștii receptorilor pentru angiotensină II sunt utilizați concomitent cu AINS, inclusiv cu celecoxib. Prin urmare, aceste utilizări concomitente trebuie utilizate cu prudență, în special la pacienții vârstnici. Pacienții trebuie hidratați în mod adecvat, iar funcția renală trebuie monitorizată după începerea terapiei concomitente și ulterior periodic.

În cadrul unui studiu clinic cu durata de 28 zile, efectuat 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 placebo, ale valorilor medii zilnice ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice, măsurate prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale, timp de 24 de ore. Dintre pacienții cărora li s-a administrat celecoxib 200 mg de două ori pe zi, 48% au fost considerați non-respondenți la lisinopril la vizita medicală finală (definiți fie prin tensiune arterială diastolică măsurată cu tensiometrul cu manșetă >90 mmHg, fie prin creșterea cu > 10% a tensiunii arteriale diastolice măsurată cu tensiometrul cu manșetă, comparativ cu valoarea inițială), în comparație cu 27% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo; această diferență a fost semnificativă statistic.

Administrarea concomitentă de AINS și ciclosporină sau tacrolimus a sugerat creșterea efectului nefrototoxic al ciclosporinei și tacrolimusului. Funcția renală trebuie monitorizată atunci când celecoxibul este administrat concomitent cu aceste medicamente.

Celecoxibul poate fi utilizat în asociere cu doze mici de acid acetilsalicilic, dar nu este un substituent al acidului acetilsalicilic în profilaxia afecțiunilor cardiovasculare. În studiile comunicate, similar altor AINS, a fost prezentat riscul crescut de ulceratii sau alte complicații gastro-intestinale în cazul

administrării concomitente de acid acetilsalicilic în doze mici, comparativ cu situațiile în care a fost administrat celecoxib în monoterapie (vezi pct. 5.1).

### Interacțiuni farmacocinetice

#### *Efectele celecoxibului asupra altor medicamente*

Celecoxibul este un inhibitor al izoenzimei CYP2D6. În timpul tratamentului cu celecoxib, concentrațiile plasmatiche ale dextrometorfanului, un substrat al CYP2D6, au crescut cu 136%. Concentrațiile plasmatiche ale medicamentelor care constituie substraturi pentru această enzimă pot crește în cazul tratamentului concomitent cu celecoxib. Exemple de medicamente care sunt metabolizate de către CYP2D6 sunt: antidepresivele (tricyclice și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)), neurolepticele, antiaritmicele etc. Poate fi necesară reducerea dozelor medicamentelor care constituie substraturi ale enzimei CYP2D6 atunci când se inițiază terapia cu celecoxib, în timpul creșterii dozelor sau la terminarea tratamentului cu celecoxib.

Administrarea concomitentă de celecoxib 200 mg de două ori pe zi a dus la creșteri de 2,6 ori și 1,5 ori ale concentrațiilor plasmatiche de dextrometorfan și respectiv metoprolol (substraturi ale CYP2D6). Aceste creșteri se datorează inhibării metabolismului substratului CYP2D6 de către celecoxib.

#### *Inhibarea CYP2C19*

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

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, celecoxibul nu a influențat semnificativ statistic farmacocinetica (clearance-ul plasmatic sau renal) metotrexatului (la dozele utilizate în reumatologie). Cu toate acestea, trebuie avută în vedere monitorizarea toxicității, atunci când se administrează concomitent aceste două medicamente.

#### *Litiu*

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă de celecoxib 200 mg de două ori pe zi și litiu 450 mg de două ori pe zi a dus la o creștere medie a concentrației plasmatiche maxime ( $C_{max}$ ) cu 16% și a ariei de sub curba concentrației plasmatiche în funcție de timp (ASC) cu 18%, în cazul litiului. Prin urmare, pacienții cărora li se administrează litiu trebuie supravegheați cu atenție la începerea sau întreruperea tratamentului cu celecoxib.

#### *Contraceptive orale*

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

#### *Glibenclamidă/tolbutamidă*

Celecoxibul nu modifică în mod relevant clinic farmacocinetica tolbutamidei (un substrat al CYP2C9) sau glibenclamidei.

#### *Efectele altor medicamente asupra celecoxibului*

##### *Metabolizatori lenti ai CYP2C9*

La subiecții care sunt metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C9 și care au demonstrat expunere sistemică crescută la celecoxib, tratamentul concomitent cu inhibitori ai CYP2C9 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 predominant de către CYP2C9, acesta trebuie administrat la jumătate din doza recomandată în cazul pacienților tratați cu fluconazol. Administrarea concomitentă a unei doze unice de celecoxib 200 mg cu o doză de fluconazol 200 mg o dată pe zi (inhibitor puternic al CYP2C9), a dus la creșterea medie a  $C_{max}$  cu 60% și a ASC cu 130% în cazul celecoxibului. Administrarea concomitentă de inductori ai CYP2C9, cum 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

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

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

### Sarcina

Studiile la animale (șobolan și iepure) au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere, inclusiv malformații (vezi pct. 4.3 și 5.3). Inhibarea sintezei de prostaglandine poate afecta negativ sarcina. Datele provenite din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de avorturi spontane după utilizarea inhibitorilor sintezei de prostaglandine la începutul sarcinii. Nu se cunoaște riscul potențial asupra sarcinii la om, dar acesta nu poate fi exclus. Similar altor medicamente inhibitoare ale sintezei de prostaglandine, celecoxibul poate induce hipotonie uterină sau închiderea prematură a canalului arterial în cazul utilizării pe parcursul ultimului trimestru de sarcină.

În timpul celui de-al doilea sau al treilea trimestru de sarcină, AINS inclusiv celecoxib, pot provoca disfuncție renală fetală care poate avea ca rezultat reducerea volumului lichidului amniotic sau în cazuri severe, oligohidramnios. Astfel de efecte pot apărea la scurt timp după inițierea tratamentului și sunt de obicei reversibile la întreruperea tratamentului.

Tratamentul cu celecoxib este contraindicat în timpul sarcinii și la femeii aflate în perioada fertilă (vezi pct. 4.3 și 4.4). Dacă femeia rămâne gravidă în timpul tratamentului cu celecoxib, acesta trebuie întrerupt.

### Alăptarea

Celecoxibul este excretat în laptele femelelor de șobolan în concentrații similare cu cele plasmatiche. Administrarea celecoxibului la un număr limitat de femei care alăptau a demonstrat trecerea unor cantități foarte mici de celecoxib în laptele matern. Femeile cărora li se administrează celecoxib nu trebuie să alăpteze.

### Fertilitatea

Pe baza mecanismului de acțiune, administrarea AINS, inclusiv a celecoxibului, poate întârzia sau preveni ruperea foliculilor ovarieni, asociată cu infertilitate reversibilă la unele femei.

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

Celecoxib poate avea o influență minoră 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 enumerate pe aparate, sisteme și organe și clasificate în funcție de frecvență în **Tabelul 1**, reflectând date provenite din următoarele surse:

- Reacțiile adverse raportate la pacienți cu artroză și la pacienți cu poliartrită reumatoidă, cu frecvențe mai mari de 0,01% și mai mari decât cele raportate pentru placebo pe parcursul a 12 studii clinice controlate cu placebo și/sau comparator - substanță activă, cu o durată de până la 12 săptămâni, cu doze zilnice de celecoxib cuprinse între 100 mg și 800 mg. În studiile suplimentare în care s-au administrat AINS neselective drept comparatori, aproximativ 7400 de pacienți cu artroză au fost tratați cu celecoxib în doze zilnice de până la 800 mg, incluzând aproximativ 2300 de pacienți cărora li s-a administrat tratament timp de 1 an sau mai mult. Reacțiile adverse observate la administrarea de celecoxib în aceste studii suplimentare au fost în concordanță cu cele ale pacienților cu artroză și poliartrită reumatoidă, enumerate în **Tabelul 1**.

- Reacții adverse raportate cu frecvențe mai mari decât cele raportate pentru placebo, la subiecți tratați cu celecoxib 400 mg o dată pe zi, în studii pe termen lung de prevenire a apariției polipilor, cu o durată de până la 3 ani (studiile APC și PreSAP, vezi pct. 5.1, Proprietăți farmacodinamice: Siguranța Cardiovasculară – Studii pe termen lung implicând pacienți cu polipi adenomatoși sporadici).
- Reacțiile adverse raportate spontan după punerea pe piață a medicamentului pe o perioadă de timp în care se estimează că au fost tratați cu celecoxib > 70 de milioane de pacienți (doze, durată și indicații diferite). Deoarece nu toate reacțiile adverse la medicamente sunt raportate la DAPP și incluse în baza de date de siguranță, frecvențele acestor reacții nu pot fi determinate în mod precis.

**Tabelul 1. Reacții adverse la medicament în cadrul studiilor clinice cu celecoxib și raportate în cadrul activității de farmacovigilență (termeni preferați MedDRA)<sup>1,2</sup>**

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor adverse la medicament					
	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)	Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). (Experiență după punerea pe piață) <sup>3</sup>
<b>Infecții și infestări</b>		Sinuzită, infecții ale tractului respirator superior, infecții ale tractului urinar				
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			Anemie	Leucopenie, trombocitopenie	Pancitopenie	
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>		Hipersensibilitate			Soc anafilactic <sup>4</sup> reacții anafilactice <sup>4</sup>	
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>			Hiperkaliemie			
<b>Tulburări psihice</b>		Insomnie	Anxietate, depresie, oboseală	Confuzie Halucinații <sup>4</sup>		
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>		Amețeli, Hipertonie, Cefalee <sup>4</sup> ,	Parestezie, somnolență	Ataxie, disgeuzie	Hemoragie intracraniană (inclusiv hemoragie)	



			infarct cerebral <sup>1</sup>		intracraniana letală), meningită aseptică <sup>4</sup> , epilepsie (inclusiv agravarea epilepsiei) <sup>4</sup> ageuzie <sup>4</sup> , anosmie <sup>4</sup> ,	
<b>Tulburări oculare</b>			Vedere încețoșată, Conjunctivită <sup>4</sup>	Hemoragie oculară <sup>4</sup>	Ocluzie a arterei <sup>4</sup> sau venei retiniene <sup>4</sup>	
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>			Tinitus, hipoacuzie <sup>1</sup>			
<b>Tulburări cardiace</b>		Infarct miocardic <sup>1</sup>	Insuficiență cardiacă, palpitații, tahicardie	Aritmie <sup>4</sup>		
<b>Tulburări vasculare</b>	Hipertensiune arterială <sup>1</sup> (inclusiv agravare a hipertensiunii arteriale)			Embolie pulmonară <sup>4</sup> Bufeuri, <sup>4</sup>	Vasculită <sup>4</sup>	
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		Rinită, tuse, dispnee <sup>1</sup>	Bronhospasm <sup>4</sup>	Pneumonie <sup>4</sup>		
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>		Greață <sup>4</sup> , Durere abdominală, diaree, dispepsie, flatulență, vărsături <sup>1</sup> , disfagie <sup>1</sup>	Constipație, gastrită, stomatită, agravare a inflamației gastro-intestinale	Hemoragie gastro-intestinală <sup>4</sup> , Ulcerații duodenale, gastrice, esofagiene, intestinale și ale colonului; perforație intestinală, esofagită, melenă, pancreatită, colită <sup>4</sup>		Greață, hemoragiile gastro-intestinale,
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			Disfuncție hepatică, creștere a valorilor serice ale	Hepatită <sup>4</sup> ,	Insuficiență hepatică <sup>4</sup> (uneori letală sau care necesită	

			TGO și TGP		transplant hepatic), hepatită fulminantă <sup>4</sup> (uneori cu evoluție letală), necroză hepatică <sup>4</sup> , colestază <sup>4</sup> , hepatită colestatică <sup>4</sup> , icter <sup>4</sup>	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		Eruptions cutanate tranzitorii, Prurit (inclusiv prurit generalizat)	Urticarie Echimoză <sup>4</sup>	Angioedem <sup>4</sup> , Alopecie, fotosensibilitate	Dermatită exfoliativă <sup>4</sup> , eritem polimorf <sup>4</sup> , sindrom Stevens-Johnson <sup>4</sup> , necroliză epidermică toxică <sup>4</sup> , reacții la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS) <sup>4</sup> Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) <sup>4</sup> , dermatită buloasă <sup>4</sup>	
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Artralgie <sup>4</sup>	Crampe musculare (la nivelul picioarelor)		Miozită <sup>4</sup>	
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>			Creștere a creatininemiei, creștere a concentrației plasmatice a ureei	Insuficiență renală acută <sup>4</sup> , Hiponatremie	Nefrită tubulo-interstițială <sup>4</sup> Sindrom nefrotic <sup>4</sup> , Glomerulonefrita cu leziuni minime <sup>4</sup>	
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>				Tulburări menstruale		Sterilitate la femei, scădere a fertilității la femei <sup>4</sup>

<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Simptome de tip gripal, edem periferic / retenție hidrică	Edem facial, Durere toracică <sup>4</sup>			
<b>Vătămare, otrăvire și complicații procedurale</b>		Traumatism (traumatism accidental)				
<p>SGOT - ser glutamic oxaloacetic transaminaza SGPT – ser glutamat-piruvat transaminaza</p> <p><sup>1</sup> Reacții adverse la medicament, raportate în studii de prevenire a apariției polipilor, la subiecți cărora li s-a administrat celecoxib 400 mg zilnic, în cadrul a două studii clinice cu durată de până la 3 ani (studiile APC și PreSAP). Reacțiile adverse la medicament menționate mai sus pentru studiile de prevenire a apariției 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><sup>2</sup> De asemenea, următoarele reacții adverse clasificate <i>anterior cu frecvență necunoscută</i>, au fost raportate în cadrul studiilor de prevenire a apariției polipilor, la pacienți cărora li s-a administrat celecoxib 400 mg o dată pe zi, în cadrul a două studii clinice cu durată de până la 3 ani (studiile APC și PreSAP): <b>Frecvente:</b> angina pectorală, sindromul colonului iritabil, nefrolitiază, creștere a creatininemiei, hiperplazie benignă de prostată, creștere în greutate. <b>Mai puțin frecvente:</b> infecții cu <i>Helicobacter</i>, herpes zoster, erizipel, bronhopneumonie, labirintită, infecții gingivale, lipom, floculații în umoarea vitreoasă, 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 membrului inferior, creștere a natriemiei.</p> <p>Reacții adverse raportate spontan către baza de date pentru supravegherea siguranței, pe o perioadă de timp în care la un număr estimat la &gt;70 milioane de pacienți s-a administrat tratament cu celecoxib (doze, durată și indicații diferite). Ca urmare, frecvențele acestor reacții adverse nu pot fi determinate cu precizie. Reacțiile adverse raportate la pacienți după punerea pe piață a medicamentului sunt doar cele care nu au fost deja enumerate în studiile clinice la pacienți cu artroză sau pentru prevenirea apariției polipilor.</p> <p><sup>3</sup> Femeile care intenționează să rămână gravide sunt excluse din toate studiile clinice, prin urmare consultarea bazei de date a studiului pentru frecvența acestui eveniment nu a fost justificată.</p> <p><sup>4</sup> Frecvențele se bazează pe meta-analiză cumulativă cu gruparea studiilor reprezentând expunerea a 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), incidența 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 incidență cu mult mai mare pentru accidentele vasculare cerebrale (nediferențiate pe tipuri) comparativ cu placebo.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 – RO

e-mail: adr@anm.ro.

Website: www.anm.ro.

## **4.9 Supradozaj**

Nu există experiență clinică în ceea ce privește supradozajul. Doze unice de celecoxib 1200 mg și doze repetate de până la 1200 mg de două ori pe zi au fost administrate la subiecți sănătoși timp de nouă zile, fără reacții adverse semnificative din punct de vedere clinic. În cazul în care se suspectează un supradozaj, trebuie luate măsuri de susținere adecvată, 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 plasmatic.

## **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 oral al ciclooxigenazei-2 (COX-2), la doze terapeutice (200-400 mg pe zi). La aceste doze terapeutice, la voluntarii sănătoși, nu a fost observată o inhibare semnificativă statistic a COX-1 (evaluată prin inhibarea formării *ex vivo* a tromboxanului B<sub>2</sub> [TxB<sub>2</sub>]).

#### Efect farmacodinamic

Ciclooxigenaza este responsabilă de formarea de prostaglandine. Au fost identificate două izoforme, COX-1 și COX-2. COX-2 este izoforma enzimei despre care s-a dovedit că poate fi indusă de stimulii proinflamatori și care este considerată a fi responsabilă, în principal, de sinteza mediatorilor prostaglandinici ai durerii, inflamației și febrei. De asemenea, COX-2 este implicată în ovulație, nidare și închidere a canalului arterial, reglare a funcției renale și a funcțiilor sistemului nervos central (inducerea reacției febrile, percepția durerii și funcția cognitivă). De asemenea este posibil să aibă un rol în vindecarea ulcerului. COX-2 a fost identificat în țesuturile din jurul leziunilor ulcerative gastrice la bărbați, dar importanța sa în vindecarea ulcerului nu a fost demonstrată.

Diferențele, în ceea ce privește activitatea antiplachetară, dintre anumite AINS cu efect inhibitor asupra 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, 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), dar este diferit de sulfonamidele arilaminice (cum sunt sulfametoxazolul și alte antibiotice sulfonamidice).

După administrarea unor doze mari de celecoxib s-a observat un efect dependent de doză asupra formării de TxB<sub>2</sub>. Cu toate acestea, la subiecții sănătoși, în studiile în cadrul cărora s-au administrat doze repetate mici, de 600 mg de două ori pe zi (de trei ori mai mari față de doza maximă recomandată), celecoxibul nu a influențat agregarea plachetară și timpul de sângerare, comparativ cu placebo.

### Eficacitate clinică și siguranță

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 cu placebo și comparator substanță activă, cu durata de până la 12 săptămâni. De asemenea, efectele celecoxibului au fost evaluate și în cadrul tratamentului inflamației și durerii din poliartrita reumatoidă, la aproximativ 2100 pacienți, în cadrul studiilor clinice controlate cu placebo sau cu comparator substanță activă, cu durata de până la 24 săptămâni. La doze zilnice de 200-400 mg, celecoxibul a determinat ameliorarea durerii în primele 24 de ore de la administrare. Celecoxibul a fost evaluat pentru tratamentul simptomatic al spondilitei anchilozante la 896 pacienți în cadrul studiilor clinice controlate cu placebo și comparator substanță activă, 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 activitate generală a bolii și de funcționare în spondilita anchilozantă.

Au fost realizate cinci studii randomizate, controlate dublu-orb, cu control endoscopic al tractului 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 de ulcer 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, procentul pacienților cu ulceratii gastro-duodenale decelate endoscopic nu a fost semnificativ diferit între grupul la care s-a administrat placebo și grupul tratat cu celecoxib 200 mg de două ori pe zi și 400 mg de două ori pe zi.

Într-un studiu prospectiv pe termen lung privind siguranța (studiul CLASS, cu durata de 6-15 luni), la 5800 pacienți cu artroză și 2200 pacienți cu poliartrită reumatoidă s-au administrat celecoxib 400 mg de două ori pe zi (doză de 4 ori și, respectiv, de 2 ori mai mare comparativ cu dozele terapeutice recomandate în artroză și poliartrita reumatoidă), ibuprofen 800 mg de trei ori pe zi sau diclofenac 75 mg de două ori pe zi (ambele în doze terapeutice). Douăzeci și doi la sută dintre pacienții înrolați au utilizat concomitent doze mici de acid acetilsalicilic ( $\leq 325$  mg/zi), în principal pentru profilaxie cardiovasculară. În ceea ce privește criteriul principal final de evaluare – ulcerurile complicate (definite ca hemoragii, perforații sau obstrucții gastro-intestinale), celecoxibul nu a prezentat diferențe semnificative statistic față de tratamentul cu ibuprofen sau diclofenac în monoterapie. De asemenea, în ceea ce privește ulcerurile complicate, grupul la care s-a administrat tratament asociat 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 la care s-a administrat celecoxib comparativ cu grupul tratat cu AINS, cu un risc relativ de 0,66, ÎI 95% 0,45-0,97, dar nu și comparativ cu grupul tratat cu diclofenac. Pacienții la care s-au administrat concomitent celecoxib și acid acetilsalicilic în doze mici au prezentat o incidență de 4 ori mai mare a ulcerelor complicate, față de cei la care s-a administrat celecoxib în monoterapie. Incidența clinic semnificativă a scăderii concentrației de hemoglobină ( $>2$  g/dl), confirmată prin analize repetate, a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu celecoxib, comparativ cu grupul de tratament 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 sau în absența tratamentului asociat cu acid acetilsalicilic.

Într-un studiu prospectiv randomizat privind siguranța, cu o durată de 24 de săptămâni, la pacienți cu vârsta  $\geq 60$  ani sau cu antecedente de ulcer gastro-duodenal (cei care utilizau acid acetilsalicilic au fost excluși din studiu), procentul de pacienți cu scăderi ale hemoglobinei ( $\geq 2$  g/dl) și/sau ale hematocritului ( $\geq 10\%$ ), dovedite sau presupuse a fi de origine gastro-intestinală, a fost mai mic în cazul pacienților la care s-a administrat celecoxib 200 mg de două ori pe zi (N=2238) comparativ cu pacienții la care s-a administrat diclofenac sub formă de comprimate cu eliberare prelungită în doză 75 mg de două ori pe zi și omeprazol 20 mg o dată pe zi (N=2246) (0,2% față de 1,1% pentru etiologie gastro-intestinală dovedită,  $p = 0,004$ ; 0,4% față de 2,4% pentru etiologie gastro-intestinală presupusă,  $p = 0,0001$ ). Frecvențele de apariție a complicațiilor gastro-intestinale manifestate clinic, cum sunt perforație,

obstrucție sau hemoragie, au fost foarte scăzute și nu au existat diferențe între grupurile de tratament (4-5 pe grup).

#### Siguranța Cardiovasculară – Studii pe termen lung care au inclus subiecți cu polipi adenomatoși sporadici

Au fost efectuate două studii cu celecoxib în care au fost incluși subiecți cu polipi adenomatoși sporadici, și anume studiul APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) (Prevenirea adenomului cu celecoxib) și studiul PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps) (Prevenirea polipilor adenomatoși spontani). În cadrul studiului APC, a existat o creștere dependentă de doză în ceea ce privește criteriul de evaluare final compus legat de decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral (atribuit) administrării celecoxib comparativ cu placebo, pe parcursul a 3 ani de tratament. Studiul PreSAP nu a demonstrat un risc crescut, semnificativ din punct de vedere statistic, pentru același criteriu de evaluare final compus.

În cadrul studiului APC, riscurile relative comparativ cu placebo pentru un criteriu de evaluare final compus (atribuit), care a inclus decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral, au 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. Ratele cumulative pentru acest criteriu de evaluare final compus, pe o perioadă de 3 ani, au fost de 3% (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 la care s-a administrat celecoxib, comparativ cu placebo, au fost determinate, în principal, de creșterea incidenței infarctului miocardic.

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

Datele provenite din al treilea studiu de lungă durată, ADAPT (Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) (Studiu privind prevenirea bolii Alzheimer cu medicamente antiinflamatoare) nu au demonstrat un risc cardiovascular semnificativ crescut pentru celecoxib 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, IM, accident vascular cerebral) a fost de 1,14 (ÎI 95% 0,61-2,12) 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.

## **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 (cu conținut crescut de lipide) întârzie absorbția cu aproximativ 1 oră.

### 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 2C9. În plasma umană au fost identificați trei metaboliți, și anume un alcool primar, acidul carboxilic corespunzător și glucurono-conjugatul acestuia, inactivi din punct de vedere al inhibării COX-1 sau COX-2.

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

În cadrul unui studiu farmacocinetic cu celecoxib 200 mg administrat o dată pe zi la voluntari sănătoși, cu genotip fie CYP2C9 \*1/\*1, CYP2C9 \*1/\*3, fie CYP2C9 \*3/\*3, valorile mediane ale  $C_{max}$  și  $ASC_{0-24}$  ale celecoxibului timp de 7 zile au fost de aproximativ 4 ori 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 comparativ cu 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 la pacienții care sunt cunoscuți sau suspectați a fi metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C9, pe baza antecedentelor/experienței cu alte substraturi ale CYP2C9 (vezi pct. 4.2).

Nu au fost observate diferențe semnificative clinic în ceea ce privește parametrii farmacocinetici ai celecoxibului între persoanele vârstnice aparținând rasei negre și cele caucaziene.

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

Comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară,  $C_{max}$  a celecoxibului este mai mare în medie cu 53% și  $ASC$  este 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 până la moderată a fost cel mai bine corelată cu valorile albuminemiei. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (cu albuminemie 25-35 g/l), tratamentul trebuie început cu jumătate din doza recomandată. Nu s-au efectuat studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă (albuminemie <25 g/l) și, de aceea, celecoxibul este contraindicat la acest grup de pacienți.

Există experiență limitată în ceea ce privește administrarea 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. Prin urmare, se recomandă prudență în cazul administrării medicamentului la pacienții cu insuficiență renală. Medicamentul este contraindicat în cazul insuficienței renale severe.

#### Eliminare:

Celecoxibul este eliminat predominant prin metabolizare. Mai puțin de 1% din doza administrată este excretată sub formă nemodificată în urină. Variabilitatea individuală în ceea ce privește expunerea la celecoxib este de aproximativ 10 ori. În cadrul intervalului de doze terapeutice, 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 privind siguranța nu au evidențiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale de toxicitate la doze repetate, mutagenitate sau carcinogenitate peste cele abordate în secțiunile 4.4, 4.6 și 5.1 din RCP.

Celecoxib în doze orale  $\geq 150$  mg/kg/zi (de aproximativ 2 ori expunerea umană la 200 mg de două ori pe zi, măsurată prin  $ASC_{0-24}$ ), a determinat o incidență crescută a defectelor septului ventricular, un eveniment rar și malformații fetale, cum ar fi coaste fuzionate, sternebre fuzionate și malformațiile sternebrelor, în cazul tratamentului la iepuri în timpul organogenezei.

O creștere dependentă de doză a herniilor diafragmatice s-a observat când șobolanii au primit celecoxib în doze orale  $\geq 30$  mg/kg/zi (de aproximativ 6 ori expunerea umană pe baza  $ASC_{0-24}$  la 200 mg de două ori pe zi) pe tot parcursul organogenezei.

Aceste efecte sunt de așteptat ca urmare a inhibării 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 de șobolan. Într-un studiu peri- și postnatal efectuat la șobolan, au fost observate fenomene de intoxicare la pui.

Într-un studiu toxicologic cu durata de 2 ani, a fost observată o creștere a trombozei non-suprarenale la șobolani masculi la doze mari.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

*Conținutul capsulei:*

Lactoză monohidrat

Povidonă (PVP K30)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru (Aerosil 200)

Laurilsulfat de sodiu

Croscarmeloză sodică (Ac-di-sol)

Stearat de magneziu

*Capsula:*

Gelatină

Laurilsulfat de sodiu

Dioxid de titan (E171)

*Cerneala de imprimare:*

Shellac

Propilenglicol

Oxid negru de fer (E172)

Hidroxid de potasiu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

Blistere din PVC-Aclar/Al

Celecoxib Terapie capsule 100 mg sau 200 mg sunt disponibile în cutii cu 10, 20, 30 sau 40 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**

Terapia SA



Str. Fabricii nr. 124, Cluj Napoca,  
România

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

13051/2020/01-04

13052/2020/01-04

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

Autorizare – Septembrie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2020

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2023