


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

CELEBREX capsules 100 mg, 200 mg

1264

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Celebrex 100 mg твърда капсула  
Celebrex 200 mg твърда капсула

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Приложение към разрешение за употреба	
№/Дата на КЛП	11-0424-5 Подпис: 09.08.07
2/26.06.07	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 100 mg или 200 mg селекоксиб (*celecoxib*).

За помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди капсули.

Непрозрачни, бели, с две сини ивици с обозначение 7767 и 100 (Celebrex 100 mg).

Непрозрачни, бели с две златни ивици с обозначение 7767 и 200 (Celebrex 200 mg).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на остеоартрит, ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит.

Решението за предписване на селективен COX-2 инхибитор трябва да се основава на оценка на цялостния риск при отделния пациент (вж. точка 4.3, 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Тъй като сърдечносъдовите рискове на селекоксиб може да нарастват с дозата и продължителността на експозиция, трябва да се използват най-кратката продължителност на лечение и най-ниската ефективна дневна доза. Нуждите на пациента от облекчаване на симптоматиката и отговорът към лечението трябва да бъдат оценявани периодично, особено при пациенти с остеоартрит (4.3, 4.4, 4.8 и 5.1).

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени като за контролиране на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок от време (вж. точка 4.4.).

*Остеоартрит:* Обичайната препоръчвана дневна доза е 200 mg, взети наведнъж или разделени в два приема. При някои пациенти с недостатъчно облекчаване на симптоматиката, увеличението на дозата до 200 mg два пъти дневно може да увеличи ефикасността. Трябва да бъдат обсъдени други терапевтични възможности, ако няма увеличение в терапевтичната полза след две седмици.

*Ревматоиден артрит:* Началната препоръчвана дневна доза е 200 mg, разделени в два приема. При нужда дозата може по-късно да бъде увеличена до 200 mg два пъти дневно. Трябва да бъдат обсъдени други терапевтични възможности, ако няма увеличение в терапевтичната полза след две седмици.

*Анкилозиращ спондилит:* Препоръчваната дневна доза е 200 mg, взети наведнъж или разделени в два приема. При малък брой пациенти с недостатъчно облекчаване на симптоматиката, увеличението на дозата до 400 mg един път дневно или разделени в два приема може да



увеличи ефикасността. Трябва да бъдат обсъдени други терапевтични възможности, ако няма увеличение в терапевтичната полза след две седмици.

Максималната препоръчвана дневна доза е 400 mg при всички показания.

Celebrex може да бъде приеман с или без храна.

*Пациенти в напреднала възраст (>65 години):* Както и при по-млади пациенти първоначално трябва да бъдат използвани 200 mg на ден. При нужда дозата може по-късно да бъде увеличена до 200 mg два пъти дневно. Особено внимание е необходимо при пациенти в напреднала възраст с телесно тегло под 50 kg (вж. точки 4.4 и 5.2).

*Чернодробно увреждане:* При пациенти с установено умерено чернодробно нарушение със серумен албумин 25-35 g/l лечението трябва да бъде започнато с половината от препоръчаната доза. Опитът при такива пациенти се ограничава до пациенти с цироза (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

*Бъбречно увреждане:* Опитът със селекоксиб при пациенти с леко или умерено бъбречно нарушение е ограничен, следователно, такива пациенти трябва да бъдат лекувани с повишено внимание (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

*Деца:* Селекоксиб не е показан за употреба при деца.

### 4.3 Противопоказания

Анамнеза за свръхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).

Известна свръхчувствителност към сулфонамиди.

Активна пептична язва или кървене от гастроинтестиналния (ГИ) тракт.

Пациенти, боледували от астма, остър ринит, носни полипи, ангионевротичен едем, уртикария или други реакции от алергичен тип след прием на ацетилсалицилова киселина или НСПВС включително СОХ-2 (циклооксигеназа-2) инхибитори.

При бременни и жени в детородна възраст освен ако не използват ефективен метод на контрацепция (вж. точка 4.5). Установено е, че селекоксиб предизвиква малформации при двата експериментални животински вида (вж. точки 4.6 и 5.3). Потенциалният риск при човека по време на бременност е неизвестен, но не може да бъде изключен.

Кърмене (вж. точки 4.6 и 5.3).

Тежко нарушение на чернодробната функция (серумен албумин <25 g/l или индекс на Child-Pugh  $\geq 10$ ).

Пациенти с креатининов клирънс <30 ml/мин.

Възпалително чревно заболяване.

Застойна сърдечна недостатъчност (II-IV клас по NYHA).

Установена исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест и/или мозъчносъдова болест.

Тежка сърдечна недостатъчност.

Ankylosing spondylitis 02-FEB-2007



#### 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

При пациенти, лекувани с селекоксиб, са били наблюдавани усложнения от горния гастроинтестинален тракт (перфорации, язви или кръвоизливи), като някои от тях са били фатални. Препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с най-висок риск от развитие на гастроинтестинални усложнения от НСПВС; тези в напреднала възраст, пациенти, употребяващи едновременно друго НСПВС или ацетилсалицилова киселина или пациенти с анамнеза за гастроинтестинално заболяване като язва и кървене от ГИ тракт.

При едновременно лечение с ацетилсалицилова киселина (даже и в ниски дози) и селекоксиб съществува допълнително повишение на риска от гастроинтестинални нежелани реакции за селекоксиб (гастроинтестинални улцерации или други гастроинтестинални усложнения). Значима разлика в гастроинтестиналната безопасност между селективни СОХ-2 инхибитори + ацетилсалицилова киселина спрямо НСПВС + ацетилсалицилова киселина не е демонстрирана в дългосрочни клинични проучвания (вж. 5.1).

Увеличен брой сериозни сърдечносъдови събития, основно миокарден инфаркт, са били наблюдавани в дългосрочни плацебо-контролирани проучвания при индивиди със спорадични аденоматозни полипи, лекувани със селекоксиб в дози от 200 mg два пъти дневно и 400 mg два пъти дневно, сравнено с плацебо (вж. 5.1).

Тъй като сърдечносъдовите рискове на селекоксиб може да нарастват с дозата и продължителността на експозиция, трябва да се използват най-кратката продължителност на лечение и най-ниската ефективна дневна доза. Нуждите на пациента от облекчаване на симптоматиката и отговорът към лечението трябва да бъдат оценявани периодично, особено при пациенти с остеоартрит (4.2, 4.3, 4.8 и 5.1).

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени като за контролиране на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок от време (вижте т. 4.2. и по-долу посочените гастро-интестинални и сърдечно-съдови рискове).

##### **Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти:**

Необходимо е да се осигурят подходящо наблюдение и съвет за пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена конгестивна сърдечна недостатъчност, тъй като има съобщения за отоци и задръжка на течности, свързани с лечението с НСПВС.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително приложение) може да бъде свързана с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт). Няма достатъчно данни, за да се изключи такъв риск при селекоксиб.

Пациенти с неконтролирана хипертония, конгестивна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, заболяване на периферните артерии и/или мозъчно-съдова болест трябва да се лекуват със селекоксиб само след внимателно обмисляне. Такова обмисляне трябва да се прави преди започване на дългосрочно лечение на пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене).

Пациенти със значими рискови фактори за сърдечносъдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене) трябва да бъдат лекувани със селекоксиб само след внимателна преценка (вж. 5.1).

Селективните СОХ-2 инхибитори не са заместители на ацетилсалициловата киселина за профилактика на сърдечносъдови тромбоемболични заболявания поради липсата на антиагрегантни ефекти. Ето защо, антиагрегантното лечение не трябва да бъде прекратявано (вж. точка 5.1).

Ankylosing spondylitis 02-FEB-2007



Както и при други лекарства, инхибиращи простагландиновата синтеза, при пациенти, вземащи селекоксиб, е възможна задръжка на течности и поява на отоци. Следователно, селекоксиб трябва да бъде използван с повишено внимание при пациенти с анамнеза за сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция или хипертония и при пациенти с предшестващи отоци с различен произход, тъй като простагландиновата инхибиция може да доведе до влошаване на бъбречната функция и задръжка на течности. Повишено внимание е необходимо и при пациенти, провеждащи диуретично лечение или с повишен риск от хиповолемия по други причини.

Компрометираната бъбречна или чернодробна функция и особено сърдечната дисфункция са по-вероятни при лица в напреднала възраст, поради което при тях трябва да бъде упражняван съответен медицински контрол. Клинични проучвания със селекоксиб показаха бъбречни ефекти, подобни на тези, наблюдавани при използване на други НСПВС.

Ако по време на лечение се влошат функциите на която и да е органна система, описани по-горе, трябва да бъдат предприети подходящи мерки и да се обмисли прекратяване на лечението със селекоксиб.

Селекоксиб инхибира CYP2D6. Въпреки че той не е силен инхибитор на този ензим, може да е необходимо намаление на дозата на лекарства, изискващи индивидуализиране на титрирането на дозата поради това, че се метаболизират от CYP2D6 (вж. точка 4.5).

Пациенти, за които е известно, че са лоши CYP2C9 метаболитори, трябва да бъдат лекувани с повишено внимание (вж. точка 5.2).

Много рядко са съобщавани сериозни кожни реакции, някои от които фатални, включително екسفолитивен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза във връзка с употребата на селекоксиб (вж. точка 4.8). Пациентите вероятно са с най-висок риск от такива реакции в началото на лечението; появата на реакцията в повечето случаи се наблюдава през първия месец от лечението. При пациенти, получаващи селекоксиб, има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност (анафилаксия и ангиоедем) (вж. точка 4.8). При пациенти с анамнеза за алергия към сулфонамиди или друга лекарствена алергия може да съществува по-голям риск от сериозни кожни реакции или реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.3). Селекоксиб трябва да бъде спрял при първата поява на кожен обрив, лигавични лезии или друга проява на свръхчувствителност.

Селекоксиб може да замаскира фебрилитет или други прояви на възпаление.

При пациенти на съпътстващо лечение с варфарин са били наблюдавани сериозни кръвоизливи. Необходимо е повишено внимание при комбиниране на селекоксиб с варфарин и други перорални антикоагуланти (вж. точка 4.5).

Celebrex капсули от 100 mg и 200 mg съдържа лактоза (съответно 149.7 mg и 49.8 mg).

Пациенти с редките наследствени проблеми като галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да вземат това лекарство.

#### 4.5 Лекарствени и други взаимодействия

##### *Фармакодинамични взаимодействия*

При пациенти, получаващи варфарин или други антикоагуланти, е необходимо мониториране на антикоагулантната активност, особено през първите дни след започване или промяна на дозата на селекоксиб, тъй като при тези пациенти има повишен риск от хеморагични усложнения. Следователно, при пациенти, получаващи перорални антикоагуланти, е необходимо често изследване на протромбиновото време, особено през първите дни от започване на лечението със селекоксиб или промяна в дозата на селекоксиб (вж. точка 4.4). Съобщава се за хеморагични инциденти, свързани с удължаване на протромбиновото време предимно при пациенти в напреднала възраст, получаващи селекоксиб едновременно с варфарин, някои от които фатални.

Ankylosing spondylitis 02-FEB-2007



НСПВС могат да намалят ефекта на диуретици и антихипертензивни лекарства. Както и при другите НСПВС, рискът от остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима, може да нарасне при някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в напреднала възраст), когато АСЕ инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти се комбинират с НСПВС, включително селекоксиб. Ето защо комбинацията трябва да се прилага с внимание, особено при пациенти в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да се има предвид мониториране на бъбречната функция след започване на съпътстващата терапия и периодично след това.

Предполага се, че едновременното приложение на НСПВС и циклоспорин или такролимус увеличава нефротоксичния ефект на циклоспорин и такролимус. При комбиниране на селекоксиб и някое от тези лекарства бъбречната функция трябва да бъде мониторирана.

Селекоксиб може да бъде прилаган с ниски дози ацетилсалицилова киселина, но не е заместител на ацетилсалициловата киселина за целите на сърдечносъдовата профилактика. Както и при другите НСПВС, публикуваните досега проучвания показват, че едновременното приложение на селекоксиб и ацетилсалицилова киселина в ниски дози в сравнение със самостоятелното приложение на селекоксиб увеличава риска от гастроинтестинално разязвяване и други гастроинтестинални усложнения (вж. точка 5.1).

#### Фармакокинетични взаимодействия

##### Ефекти на селекоксиб върху други лекарства

Селекоксиб е инхибитор на CYP2D6. По време на лечение със селекоксиб плазмените концентрации на субстрата на CYP2D6 декстрометорфан са нараснали до 136%. Плазмените концентрации на лекарства, които са субстрати на този ензим, могат да нараснат при едновременно приложение на селекоксиб. Примери на лекарства, които се метаболизират от CYP2D6, са антидепресантите (трициклични антидепресанти (или трициклици) и селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (СИОЗС)), невролептиците, антиаритмичните средства и т.н. При започване на лечение със селекоксиб е възможно да се наложи намаляване на дозата на CYP2D6 субстратите, при които е необходимо индивидуално титриране на дозата, а при спиране на лечението със селекоксиб – повишаване на тази доза.

Проучвания *in vitro* показват, че селекоксиб има известен потенциал за инхибиране на катализирания от CYP2C19 метаболизъм. Клиничната значимост на тези *in vitro* данни е неизвестна. Примери за лекарства, които се метаболизират от CYP2C19, са диазепам, циталопрам и имипрамин.

В проучване за лекарствени взаимодействия селекоксиб не е показал клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на перорални контрацептиви (1 mg norethisterone/35 микрограма етинилестрадиол).

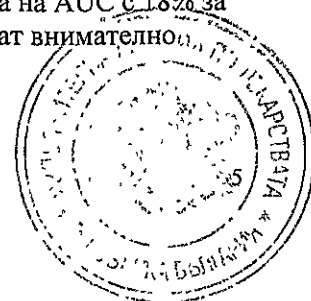
Селекоксиб не повлиява фармакокинетиката на толбутамид (субстрат на CYP2C9) или глибенкламид в клинично значима степен.

При пациенти с ревматоиден артрит селекоксиб не е показал статистически значим ефект върху фармакокинетиката (плазмен или бъбречен клирънс) на метотрексат (в ревматологични дози). При комбиниране на тези две лекарства, обаче, трябва да се има предвид адекватно мониториране за метотрексат-предизвикана токсичност.

При здрави индивиди едновременното приложение на селекоксиб 200 mg два пъти дневно и литий 450 mg два пъти дневно е довело до средно нарастване на  $C_{max}$  с 16%, а на AUC с 18% за лития. Следователно, пациенти, провеждащи лечение с литий, трябва да бъдат внимателно мониторирани при включване или изключване на селекоксиб.

##### Ефекти на други лекарства върху селекоксиб

Ankylosing spondylitis 02-FEB-2007



Тъй като селекоксиб се метаболизира предимно от CYP2C9, той трябва да бъде използван в доза, равна на половината от препоръчаната доза, при пациенти, получаващи флуконазол. Едновременното приложение на 200 mg еднократна доза селекоксиб и 200 mg веднъж дневно флуконазол, мощен CYP2C9 инхибитор, е довело до средно нарастване на  $C_{max}$  с 60%, а на AUC със 130% за селекоксиб. Едновременната употреба на индуктори на CYP2C9 като рифампицин, карбамазепин и барбитурати може да доведе до понижаване на плазмените концентрации на селекоксиб.

Не е наблюдавано повлияване на фармакокинетиката на селекоксиб от кетоконазол или антиациди.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Липсват клинични данни за експозиция на селекоксиб по време на бременност. Проучвания при животни (плъхове и зайци) показват репродуктивна токсичност, включително малформации (вж. точки 4.3 и 5.3). Потенциалният риск при хора е неизвестен, но не може да бъде изключен. Селекоксиб, както и другите лекарства, потискащи простагландиновата синтеза, може да предизвика родова слабост и преждевременно затваряне на дуктус артериозус през последния триместър. Селекоксиб е противопоказан при бременни и при жени, които могат да забременеят (вж. точки 4.3 и 4.4). При забременяване по време на лечение с селекоксиб, последният трябва да бъде спрял.

Липсват проучвания върху екскрецията на селекоксиб в майчиното мляко. Селекоксиб се екскретира в млякото на кърмещи плъхове в концентрации, подобни на тези в плазмата. Жени, вземащи селекоксиб, не трябва да кърмят.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациенти, които усещат замаяност, световъртеж или сънливост докато приемат селекоксиб, трябва да избягват да шофират или да работят с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Приблизително 7400 пациенти са били лекувани със селекоксиб в контролирани проучвания и около 2300 от тях са го получавали за 1 година или по-дълго време. Следните събития се съобщават при пациенти, получаващи селекоксиб в 12 плацебо- и/или активно контролирани проучвания. Изброените нежелани реакции имат честота, равна или по-голяма от тази при плацебо, а честотата на прекъсване на лечението поради нежелани реакции е била 7.1% при пациенти, получаващи селекоксиб, и 6.1% при пациенти, получаващи плацебо.

Допълнителни реакции, съобщени от опита през постмаркетинговия период при над 70 милиона лекувани пациенти, включват главоболие, гадене и артралгия и реакциите, включени като много редки, са описани по-долу с наклонен шрифт.

[Много чести ( $>1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), редки ( $\geq 1/10,000$ ,  $<1/1000$ ), много редки ( $<1/10,000$  включително изолирани случаи)]

##### Инфекции и инфестации

Чести: синусит, инфекция на горните дихателни пътища

Нечести: инфекция на пикочните пътища

##### Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: анемия

Редки: левкопения, тромбоцитопения

Много редки: панцитопения

##### Нарушения на имунната система

Ankylosing spondylitis 02-FEB-2007



Много редки: *сериозни алергични реакции, анафилактичен шок*

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: хиперкалиемия

Психични нарушения

Чести: безсъние

Нечести: тревожност, депресия, уморяемост

Много редки: *обърканост, халюцинации*

Нарушения на нервната система

Чести: виене на свят

Нечести: замъглено виждане, хипертония, парестезия

Редки: атаксия, променен вкус

Много редки: *влошаване на епилепсия, асептичен менингит, агеузия, аносмия*

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: шум в ушите

Много редки: *намален слух*

Сърдечни нарушения

Нечести: миокарден инфаркт\*, сърдечна недостатъчност, палпитации

Съдови нарушения

Нечести: хипертония, влошена хипертония

Редки: исхемичен инсулт\*

Много редки: *васкулит*

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: фарингит, ринит

Нечести: кашлица, задух

Много редки: *бронхоспазъм*

Стомашно-чревни нарушения

Чести: болки в корема, диария, диспепсия, флатуленция

Нечести: запек, оригване, гастрит, стоматит, повръщане, влошаване на гастроинтестинално възпаление

Редки: дуоденално, стомашно, езофагеално, интестинално и дебелочревно разязвяване, дисфагия, чревна перфорация, езофагит, мелена

Много редки: *гастроинтестинален кръвоизлив, остър панкреатит, колит/влошаване на съществуващ колит*

Хепато-билиарни нарушения

Нечести: нарушена чернодробна функция

Много редки: *хепатит, жълтеница, чернодробна недостатъчност*

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: обрив

Нечести: уртикария

Редки: алоpecia, фотосенсибилизация

Много редки: *ангиоедем, ексфолиативен дерматит, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, епидермална некролиза*

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: крампи на долните крайници

Много редки: *миозит*



Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки: остра бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много редки: неуточнено менструално нарушение

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: периферни отоци/ задръжка на течности

Изследвания

Нечести: повишение на СГОТ и СГПТ, повишен креатинин, повишение на уреята

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително приложение) може да се свърже с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт) (вижте т. 4.4.).

Има съобщения за отоци, хипертония и сърдечна недостатъчност, свързани с употребата на НСПВС.

\*В обобщен анализ от 20 плацебо контролирани проучвания с продължителност повече от 2 седмици до 1 година при пациенти с остеоартроза и ревматоиден артрит степента на разлика на миокардния инфаркт при пациентите, лекувани със селекоксиб 200 mg или 400 mg дневно, спрямо плацебо е била 0.7 събития на 1000 пациента (Редки) и не е имало повече инсулти.

В предварителните данни от две проучвания при пациенти с колоректални полипи, лекувани с 400 mg дневно (вж. точка 5.1), степента на разлика на миокардния инфаркт в течение на 3 години спрямо плацебо е била 7 събития на 1000 пациента (Нечести). В същите проучвания, степента на разлика за ясно идентифицираните исхемични инсулти при 400 mg дневна доза (без да се включват събития, които са били кръвоизливи или от неизвестен произход) е била 0.5 събития на 1000 пациента в течение на 3 години (Редки). Нямаше увеличение в честотата на събитията при селекоксиб сравнено с плацебо за всички инсулти.

## 4.9 Предозиране

Няма клиничен опит с предозиране. Еднократни дози до 1200 mg и многократни дози до 1200 mg два пъти дневно са прилагани при здрави индивиди в продължение на девет дена без клинично значими нежелани реакции. В случай на подозирано предозиране трябва да бъдат осигурени съответни поддържащи мерки, напр. отстраняване на стомашното съдържимо, клинично наблюдение и при необходимост прилагане на симптоматично лечение. Малко вероятно е диализата да се окаже ефикасна за отстраняване на лекарствения продукт поради високата степен на свързване с плазмените белтъци.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

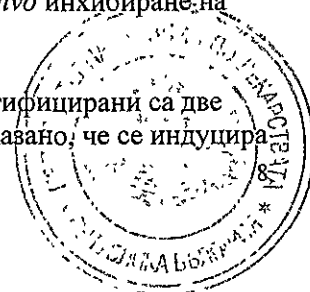
### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АТС код: M01AH01.

Селекоксиб е перорален селективен инхибитор на циклооксигеназа-2 (COX-2) в рамките на клиничните дози (200-400 mg дневно). В този дозов интервал при здрави доброволци не се наблюдава статистически значима инхибиция на COX-1 (оценена като *ex vivo* инхибиране на образуването на тромбоксан B<sub>2</sub> [TxB<sub>2</sub>]).

Циклооксигеназата е отговорна за образуването на простагландини. Идентифицирани са две изоформи, COX-1 и COX-2. COX-2 е изоформата на ензима, за която е доказано, че се индуцира

Ankylosing spondylitis 02-FEB-2007





от провъзпалителни стимули и за която се предполага, че е основно отговорна за синтезата на простагнандни медиатори на болката, възпалението и фебрилитета. СОХ-2 участва също и в овулацията, имплантацията и затварянето на дуктус артериозус, регулацията на бъбречната функция и функциите на централната нервна система (повишение на телесната температура, възприятие за болка и познавателна функция). Възможно е да играе роля и при заздравяване на язвите. СОХ-2 е идентифицирана в тъканта около стомашни язви при човек, но отношението ѝ към заздравяването на язвите не е уточнено.

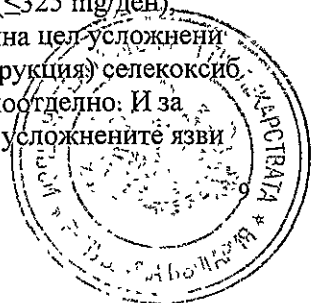
Разликата в антиагрегантната активност между някои СОХ-1 инхибиращи НСПВС и селективните СОХ-2 инхибитори може да е от клинично значение при пациенти с повишен риск от тромбоемболични реакции. Селективните СОХ-2 инхибитори намаляват образуването на системен (и по тази причина, вероятно, ендотелен) простагнандин, без да засягат тромбоцитния тромбоксан. Селекоксиб представлява диарил-заместен пиразол, химически сходен с други не-ариламинови сулфонамиди (напр., тиазиди, фуросемид), но се различава от ариламиновите сулфонамиди (напр., сулфаметоксизол и други сулфонамидни антибиотици).

След прилагане на високи дози селекоксиб се наблюдава дозо-зависим ефект върху образуването на ТхВ<sub>2</sub>. При здрави индивиди, обаче, в малки проучвания с многократен прием на 600 mg два пъти дневно (три пъти по-висока от най-високата препоръчвана доза) селекоксиб не е имал ефект върху тромбоцитната агрегация и времето на кръвене в сравнение с плацебо.

Проведени са няколко клинични проучвания, потвърждаващи ефикасността и безопасността при остеоартрит, ревматоиден артрит и анкилозираш спондилит. В плацебо- и активно контролирани проучвания с продължителност до 12 седмици при приблизително 4200 пациенти е била направена оценка на селекоксиб за лечение на възпалението и болката, дължащи се на ОА на коляното и тазобедрената става. В плацебо- и активно контролирани проучвания с продължителност до 24 седмици при приблизително 2100 пациенти селекоксиб е бил оценен и за лечение на възпалението и болката при РА. Селекоксиб в дневна доза от 200 – 400 mg води до облекчаване на болката в рамките на 24 часа от началото на лечението. Селекоксиб е бил оценен за симптоматично лечение на анкилозираш спондилит при 896 пациенти в плацебо- и активно контролирани проучвания с продължителност до 12 седмици. В тези проучвания селекоксиб в дози от 100 mg два пъти дневно и 200 mg един път дневно, 200 mg два пъти дневно и 400 mg един път дневно, е показал значимо подобрене на болката, общата активност на заболяването и функцията при анкилозираш спондилит.

Проведени са пет рандомизирани, двойно-слепи контролирани проучвания, включващи планова горна гастроинтестинална ендоскопия при приблизително 4500 пациенти без начална улцерация (дозировка на селекоксиб от 50 mg до 400 mg два пъти дневно). В проучвания с ендоскопия с 12-седмична продължителност селекоксиб (100-800 mg дневно) е бил свързан със значимо по-нисък риск от гастродуоденални язви отколкото парохеп (1000 mg дневно) и ибупрофен (2400 mg дневно). Сравнителните проучвания спрямо диклофенак (150 mg дневно) са противоречиви. При две от 12-седмичните проучвания процентът пациенти с ендоскопски данни за гастродуоденална улцерация не показва статистически значима разлика между групите, лекувани с плацебо, и тези, лекувани със селекоксиб 200 mg два пъти дневно и 400 mg два пъти дневно.

В проспективно дългосрочно проучване за безопасността (проучването CLASS, продължителност от 6 до 15 месеца) 5800 пациенти с ОА и 2200 пациенти с РА са получавали селекоксиб 400 mg два пъти дневно (съответно 4 и 2 пъти по-голяма от препоръчаната при ОА и РА доза), ибупрофен 800 mg три пъти дневно или диклофенак 75mg два пъти дневно (терапевтични дози за последните два продукта). Двадесет и два процента от включените пациенти са вземали едновременно ниска доза ацетилсалицилова киселина ( $\leq 325$  mg/ден), главно за сърдечносъдова профилактика. По отношение на първичната крайна цел усложнени язви (определен като гастроинтестинален кръвоизлив, перфорация или обструкция) селекоксиб не е бил сигнификантно по-различен от ибупрофен или диклофенак, взети поотделно. И за комбинираната група НСПВС не е имало статистически значима разлика за усложнените язви



(относителен риск 0,77, 95% CI 0,41-1,46 на базата на целия период на проучване). По отношение на комбинираната крайна цел усложнени и симптоматични язви, честотата е била сигнификантно по-ниска в групата пациенти, лекувани с селекоксиб, отколкото при тези, лекувани с НСПВС, относителен риск 0,66, 95% CI 0,45-0,97, но не и между селекоксиб и диклофенак. Пациентите на селекоксиб и ниски дози ацетилсалицилова киселина са имали 4 пъти по-висока честота на усложнени язви в сравнение с тези на монотерапия с селекоксиб. Честотата на клинично значимите понижения на хемоглобина ( $>2$  g/dl), потвърдени с повторно изследване, е била сигнификантно по-ниска при пациенти на селекоксиб в сравнение с групата на НСПВС, относителен риск 0,29, 95% CI 0,17-0,48. Честотата на това усложнение при лечение със селекоксиб е била сигнификантно по-ниска независимо от това дали пациентите са вземали или не и ацетилсалицилова киселина.

*Провеждащи се клинични проучвания:* Налични са предварителните данни за безопасността от три дългосрочни проучвания с селекоксиб, включващи пациенти със спорадични аденоматозни полипи или такива предразположени да развият болест на Алцхаймер. В едно от трите проучвания, APC (Prevention of Sporadic Colorectal Adenomas with Celecoxib), имаше дозозависимо увеличение на сърдечносъдовите събития (основно миокарден инфаркт, МИ) при дози селекоксиб от 200 mg два пъти дневно и 400 mg два пъти дневно, сравнено с плацебо. Повишеният риск стана видим след около 1 година лечение. Относителният риск за комбинираната крайна цел (сърдечносъдова смърт, МИ или инсулт) беше 3,4 (95% CI 1,4 – 8,5) за по-високата доза и 2,5 (95% CI 1,0 – 6,4) за по-ниската доза селекоксиб, сравнено с плацебо. Абсолютният риск за комбинираната крайна цел беше 3,0% за по-високата доза селекоксиб, 2,2% за по-ниската доза на селекоксиб и 0,9% за плацебо. Предварителните данни от другите две дългосрочни проучвания не са показали значимо увеличение в сърдечносъдовия риск при селекоксиб 200 mg два пъти дневно и 400 mg един път дневно, сравнено с плацебо. Тази информация ще бъде актуализирана, когато крайните данни станат налични.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Селекоксиб се резорбира добре, като достига пикови плазмени концентрации след приблизително 2-3 часа. Приемът по време на хранене (храна с високо съдържание на мазнини) забавя резорбцията с около 1 час.

Селекоксиб се елиминира главно чрез метаболизъм. По-малко от 1% от дозата се екскретира в урината в непроменен вид. Разликите в експозицията на селекоксиб между различни пациенти е около десет пъти. Селекоксиб има дозо- и време-зависима фармакокинетика в терапевтичния дозов интервал. Свързването с плазмените протеини е около 97% при терапевтични плазмени концентрации, като лекарството не се свързва преференциално с еритроцити. Времето на полуживот е 8 – 12 часа. Равновесните плазмени концентрации се достигат в рамките на 5-дневно лечение. Фармокологичната активност е на изходното лекарство. Основните метаболити в кръвообращението нямат установена COX-1 или COX-2 активност.

Селекоксиб се метаболизира в черния дроб чрез хидроксилиране, окисление и до известна степен глюкурониране. Метаболизмът във фаза I се катализира главно от CYP2C9. Този ензим притежава генетичен полиморфизъм. Под 1% от населението са бавни метаболитори и имат ензим с понижена активност. При такива пациенти плазмените концентрации на селекоксиб вероятно са значително повишени. Пациенти, за които е известно, че са бавни CYP2C9 метаболитори, трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

Не са установени клинично значими разлики във фармакокинетичните параметри на селекоксиб между афро-американци и лица от кавказката раса в напреднала възраст.

Плазмената концентрация на селекоксиб е увеличена приблизително 100% при жените в напреднала възраст ( $>65$  години).

В сравнение с лица с нормална чернодробна функция пациентите с леко чернодробно увреждане са имали средно увеличение на  $C_{max}$  с 53%, а на AUC с 26% за селекоксиб. Съответните стойности при пациенти с умерено чернодробно увреждане са били съответно



41% и 146%. Метаболитният капацитет при пациенти с леко до умерено увреждане съответства най-добре на стойностите на албумина. При пациенти с умерено чернодробно увреждане (със серумен албумин 25-35 g/l) лечението трябва да бъде започнато с половината от препоръчаната доза. При пациенти с тежко чернодробно увреждане (серумен албумин <25 g/l) не са правени проучвания и селекоксиб е противопоказан при тази група пациенти.

Съществува ограничен опит със селекоксиб при бъбречна недостатъчност. Фармакокинетиката на селекоксиб не е проучена при пациенти с бъбречно увреждане, но е малко вероятно тя да е значително променена при тези пациенти. Ето защо, при лечение на пациенти с бъбречно увреждане се препоръчва повишено внимание. Тежкото бъбречно увреждане е противопоказание.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Конвенционалните проучвания за ембрио-фетална токсичност са показали дозо-зависима поява на диафрагмална херния при фетуси на плъх и на сърдечносъдови малформации при заешки фетуси при системни експозиции на свободно лекарство, приблизително 5 пъти (за плъховете) и 3 пъти (за зайците) по-високи от тези, постигнати при приложение на максималната препоръчвана дневна доза при човек (400 mg). Диафрагмални хернии са били наблюдавани и в едно проучване за пери-постнаталната токсичност при плъхове, което е включвало експозиция в периода на органогенезата. В последното проучване изчислената граница за най-ниската системна експозиция, на фона на която тази аномалия е настъпила само при едно животно, съответства на 3 пъти по-голяма от препоръчаната дневна доза при човек.

При животни експозицията на селекоксиб в ранната ембрионална фаза е довела до предимплантационни и следимплантационни загуби. Тези ефекти са очаквани след инхибиране на простагландиновата синтеза.

Селекоксиб се екскретира в млякото при плъхове. В пери-постнатално проучване при плъхове са били наблюдавани токсични ефекти върху поколението.

В конвенционални проучвания за генотоксичност или карциногенност не са били наблюдавани особени рискове за човека освен тези, упоменати в други точки на кратката характеристика на продукта. В двугодишно проучване за токсичност е било наблюдавано нарастване на неадrenalната тромбоза при мъжки плъхове при високи дози.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Капсулите от 100 mg съдържат лактоза монохидрат, натриев лаурил сулфат, повидон K30, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат. Обвивките на капсулите съдържат желатин, титанов диоксид E171; мастилото съдържа индиготин E132.

Капсулите от 200 mg съдържат лактоза монохидрат, натриев лаурил сулфат, повидон K30, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат. Обвивките на капсулите съдържат желатин, титанов диоксид E171; мастилото съдържа железен оксид E172.

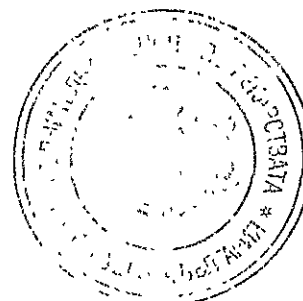
### 6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

### 6.3 Срок на годност

3 години

Ankylosing spondylitis 02-FEB-2007



**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 30°C.

**6.5 Вид на опаковката и съдържание**

Прозрачни или непрозрачни PVC блистери или студено-формовани алуминиеви блистери

**6.6 Препоръки при употреба**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

PFIZER EUROPE MA EEIG  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent  
England CT13 9NJ

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

20020248  
20020249

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА**

18.03.2002

**ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

