КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аклекса 100 mg твърди капсули
Аклекса 200 mg твърди капсули

Aclexa 100 mg capsules, hard
Aclexa 200 mg capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 100 mg целекоксиб (*celecoxib*).
Всяка капсула съдържа 200 mg целекоксиб (*celecoxib*).

Помощно вещество с известно действие:

	100 mg капсули, твърди	200 mg капсули, твърди
лактоза	24 mg	47 mg

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

100 mg: Всяка капсула има бяло тяло и капаче и е с дължина 15,4 mm – 16,2 mm; капсулите съдържат бели до почти бели гранули.

200 mg: Всяка капсула има кафеникаво-жълто тяло и капаче и е с дължина 18,9 mm – 19,7 mm; капсулите съдържат бял до почти бял гранулат.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Аклекса е показан при възрастни за симптоматично лечение на остеоартрит, ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Тъй като сърдечносъдовите (СС) рискове на целекоксиб могат да нарастват с дозата и продължителността на експозиция, трябва да се използват възможно най-кратката продължителност на лечение и най-ниската ефективна дневна доза. Нуждите на пациента от симптоматично облекчение и отговорът към лечението трябва да бъдат преоценявани периодично, особено при пациенти с остеоартрит (4.3, 4.4, 4.8 и 5.1).

Остеоартрит
Обичайната препоръчителна дневна доза е **200 mg, взети наведнъж дневно или разделени в два приема**. При някои пациенти с недостатъчно облекчаване на симптомите, увеличената доза

от **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 препоръчителна 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
Препоръчителната дневна доза е **200 mg, взети наведнъж или разделени в два приема**. При малък брой пациенти с недостатъчно облекчаване увеличената доза от **400 mg един път дневно или разделени в два приема** може да повиши ефективността.
Трябва да бъдат обсъдени други терапевтични възможности, ако няма увеличение в терапевтичната полза след две седмици.

Максималната препоръчителна дневна доза е 400 mg при всички показания.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст
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/1 лечението трябва да бъде започнато с половината от препоръчителната доза. Опитът при такива пациенти се ограничава до пациенти с цироза (вж. точки 4.3,4.4 и 5.2).

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

Педиатрична популация
Целекоксиб не е показан за употреба при деца.

Лоши CYP2C9 метаболизатори
Пациенти, за които е известно или се очаква да бъдат лоши CYP2C9 метаболизатори въз основа на определяне на генотипа или анамнеза/предишен опит с други CYP2C9 субстрати, трябва да приемат целекоксиб с повишено внимание, тъй като рискът от дозозависими нежелани реакции се увеличава. При започване на лечение да се има предвид приложение на доза, два пъти по-ниска от най-ниската препоръчителна доза (вж. точка 5.2).

Начин на приложение
За перорално приложение.
Капсулите трябва да се преглъщат цели с вода.
Аклекса може да се приема с или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в 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 (аспирин) или други нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС), включително COX-2 инхибитори.

При бременни и жени в детеродна възраст, освен ако не използват ефективен метод на контрацепция (вж. точка 4.6). Установено е, че целекоксиб 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 ≥10).

Пациенти с очакван 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 мозъчно-съдова болест.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Гастроинтестинални (ГИ) ефекти
При пациенти, лекувани с целекоксиб, са били наблюдавани усложнения на горния и долния гастроинтестинален тракт [перфорации, язви или кръвоизливи(PUBs)], 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 което и да е друго НСПВС или тромбоцитни антиагреганти (като ацетилсалицилова киселина) или глюкокортикоиди, пациенти употребяващи алкохол 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 целекоксиб съществува допълнително повишен риск от гастроинтестинални нежелани реакции за целекоксиб (гастроинтестинални улцерации или други гастроинтестинални усложнения).

Значима разлика в гастроинтестиналната безопасност между селективни COX-2 инхибитори + ацетилсалицилова киселина спрямо НСПВС + ацетилсалицилова киселина не е демонстрирана в дългосрочни клинични проучвания (вж. точка 5.1).

Едновременна употреба с НСВПС
Едновременната употреба на целекоксиб и неаспиринови НСПВС трябва да се избягва.

Сърдечносъдови ефекти
Увеличен брой сериозни сърдечносъдови (СС) събития, основно инфаркт на миокарда, са били наблюдавани в дългосрочно плацебо-контролирано проучване при индивиди със спорадични аденоматозни полипи, лекувани с целекоксиб в дози от 200 mg два пъти дневно и 400 mg два пъти дневно, сравнено с плацебо (вж. точка 5.1).

Тъй като сърдечносъдовите рискове на целекоксиб могат да нараснат с дозата и продължителността на експозиция, трябва да се използват възможно най-кратката продължителност на лечение и най-ниската ефективна дневна доза. НСПВС, включително селективните СОХ-2 инхибитори, са свързани с повишен риск от сърдечносъдови и тромботични нежелани реакции, когато се вземат дългосрочно. Точната степен на риска, свързана с еднократна доза, не е определена, нито е определена продължителността на терапията, свързана с повишен риск. Нуждите на пациента от симптоматично облекчение и отговорът към лечението трябва да бъдат оценявани периодично, особено при пациенти с остеоартрит (4.2, 4.3,4.8 и 5.1).

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

Задръжка на течности и отоци
Както и при други лекарствени продукти, инхибиращи простагландиновата синтеза, при пациенти, вземащи целекоксиб, е възможна задръжка на течности и поява на отоци. Следователно, целекоксиб 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

Хипертония
Както всички НСПВС, целекоксиб може да доведе до възникването на новопоявила се хипертония или влошаване на вече съществуваща такава, всяка от които може да доведе до увеличаване на броя на сърдечносъдовите събития. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява стриктно при започване на терапията с целекоксиб и по време на лечението.

Ефекти върху чернодробната и бъбречната функция
Компрометирана бъбречна или чернодробна функция и особено сърдечна дисфункция са по-вероятни при лица в напреднала възраст, поради което при тях трябва да бъде упражняван съответен медицински контрол.

НСПВС, включително целекоксиб, могат да причинят бъбречна токсичност. Клинични проучвания с целекоксиб показват бъбречни ефекти, подобни на тези, наблюдавани при използване на сравнителни НСПВС. Пациенти, изложени на по-голям риск от бъбречна токсичност, са онези с нарушена бъбречна функция, сърдечна недостатъчност, чернодробна дисфункция, онези приемащи диуретици, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори), ангиотензин II рецепторни антагонисти и пациенти в напреднала възраст (виж точка 4.5). Такива пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечение с целекоксиб.

Няколко случая на тежки чернодробни реакции, включително фулминантен хепатит (някои с фатален изход), чернодробна некроза и чернодробна недостатъчност (някои с фатален изход или изискващи чернодробна трансплантация) са съобщени при лечение с целекоксиб. Сред случаите, в които е съобщено време на възникване, повечето тежки нежелани чернодробни

реакции са настъпили в рамките на един месец след започване на лечение с целекоксиб (вж. точка 4.8).

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 с целекоксиб.

Инхибитори на CYP2D6
Целекоксиб 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).

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

Кожни и системни реакции на свръхчувствителност
Много рядко са съобщавани сериозни кожни реакции, някои от които фатални, включително ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, във връзка с употребата на целекоксиб (вж. точка 4.8). Фиксирана лекарствена ерупция (fixed drug eruption, FDE), която може да се прояви като по-тежък вариант, известен като генерализирана булозна фиксирана лекарствена ерупция (generalised bullous fixed drug eruption, GBFDE), също се съобщава във връзка с употребата на целекоксиб (вж. точка 4.8). При пациенти, получаващи целекоксиб, има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност включително анафилаксия, ангиоедем и лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS, или синдром на свръхчувствителност) (вж. точка 4.8). При пациенти с анамнеза за алергия към сулфонамиди или алергия към всяко друго лекарство може да съществува по-висок риск от сериозни кожни реакции или реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.3). Пациентите изглежда 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. Целекоксиб трябва да бъде спрян при първата поява на кожен обрив, лигавични лезии или всяка друга проява на свръхчувствителност.

Общи ефекти
Целекоксиб може да замаскира фебрилитет или други прояви на възпаление.

Употреба с перорални антикоагуланти
При пациенти на съпътстващо лечение с варфарин са наблюдавани сериозни събития на кървене, някои от които фатални. При съпътстващо лечение е съобщено удължено протромбиново време (INR). Следователно трябва да се следи внимателно при пациенти, приемащи варфарин/перорални антикоагуланти от кумаринов тип, особено когато е инициирано лечение с целекоксиб или дозата целекоксиб е променена (вж. точка 4.5). Едновременната употреба на антикоагуланти с НСПВС може да увеличи риска от кървене. Необходимо е повишено внимание при комбиниране на целекоксиб с варфарин или други перорални антикоагуланти, включително нови антикоагуланти (напр. апиксабан, дабигатран и ривароксабан).

Помощни вещества
Аклекса съдържа лактоза и натрий.
Пациенти с редките наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.
Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Антихипертензивни средства
НСПВС могат да намалят ефекта на антихипертензивни лекарствени продукти, включително АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, диуретици и бета блокери. 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, пациенти на диуретично лечение или пациенти в напреднала възраст), когато АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и/или диуретици се комбинират с НСПВС, включително целекоксиб (виж точка 4.4). 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 проследяване на бъбречната функция след започване на съпътстващата терапия и периодично след това.

В 28-дневно клинично проучване при пациенти с лизиноприл-контролирана хипертония I и II степен, лечението с целекоксиб 200 mg два пъти дневно спрямо плацебо, не води до клинично значимо увеличение на средното дневно систолично и диастолично кръвно налягане, определено чрез 24-часово амбулаторно измерване. При 48% от пациентите, лекувани с целекоксиб 200 mg два пъти дневно, се счита, че не са се повлияли от лечението с лизиноприл при последната клинична визита (определено като диастолично кръвно налягане > 90 mmHg или повишение на диастоличното кръвно налягане с > 10% спрямо изходните стойности), в сравнение с 27% от пациентите на плацебо; тази разлика е статистически значима.

Циклоспорин и такролимус
Предполага се, че едновременното приложение на НСПВС и циклоспорин или такролимус може да увеличава нефротоксичния ефект на циклоспорин или респективно на такролимус. При комбиниране на целекоксиб и някое от тези лекарствени продукти бъбречната функция трябва да бъде мониторирана.

Ацетилсалицилова киселина
Целекоксиб може да бъде прилаган с ниски дози ацетилсалицилова киселина, но не е заместител на ацетилсалициловата киселина за целите на СС профилактика. Както и при другите НСПВС, представените проучвания показват повишен риск от гастроинтестинално разязвяване и други гастроинтестинални усложнения при едновременното приложение на целекоксиб и ацетилсалицилова киселина в ниски дози в сравнение със самостоятелното приложение на целекоксиб (вж. точка 5.1).

Фармакокинетични взаимодействия

Ефекти на целекоксиб върху други лекарствени продукти

Инхибитори на CYP2D6
Целекоксиб е инхибитор на CYP2D6. Плазмените концентрации на лекарствените продукти, които са субстрати на този ензим, могат да нараснат при едновременно приложение с

целекоксиб. Примери на лекарствените продукти, които се метаболизират от CYP2D6, са антидепресантите (трициклични антидепресанти (или трициклици) и селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (СИОЗС)), невролептиците, антиаритмичните лекарствените продукти и т.н. При започване на лечение с целекоксиб е възможно да се наложи намаляване на дозата на CYP2D6 субстратите, при които е необходимо индивидуално титриране на дозата, а при спиране на лечението с целекоксиб - повишаване на тази доза.

Едновременното приложение на целекоксиб 200 mg два пъти дневно води до съответно 2,6 пъти и 1,5 пъти повишаване на плазмените концентрации на декстрометорфан и метопролол (CYP2D6 субстрати). Тези увеличения се дължат на инхибиране от целекоксиб на метаболизма на CYP2D6 субстрата.

Инхибиране на CYP2C19
Проучвания *in vitro* показват, че целекоксиб има известен потенциал за инхибиране на катализирания от CYP2C19 метаболизъм. Клиничната значимост на тези *in vitro* данни не е известна. Примери за лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19, са диазепам, циталопрам и имипрамин.

Перорални контрацептиви
В проучване за лекарствени взаимодействия целекоксиб не е показал клинично значим ефект върху фармакокинетиката на перорални контрацептиви (1 mg норетистерон/35 microg етинилестрадиол).

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

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

Литий
При здрави индивиди едновременното приложение на целекоксиб 200 mg два пъти дневно и литий 450 mg два пъти дневно е довело до средно нарастване на Cmax с 16%, а на площта под кривата (Area Under the Curve – AUC) с 18% за лития. Следователно, пациенти, провеждащи лечение с литий, трябва да бъдат внимателно мониторирани при включване или изключване на целекоксиб.

Ефекти на други лекарствени продукти върху целекоксиб

Бавни CYP2C9 метаболизатори
При лица, които са лоши CYP2C9 метаболизатори и демонстрират увеличена системна експозиция на целекоксиб, съпътстващо лечение с CYP2C9 инхибитори, като флуконазол, би могло да доведе до последващо увеличение на експозицията на целекоксиб. Такива комбинации трябва да се избягват при пациенти, за които се знае, че са лоши CYP2C9 метаболизатори (вж. точки 4.2 и 5.2).

CYP2C9 инхибитори и индуктори
Тъй като целекоксиб се метаболизира предимно от CYP2C9, той трябва да бъде използван в доза, равна на половината от препоръчителната доза, при пациенти, получаващи флуконазол. Едновременното приложение на 200 mg еднократна доза целекоксиб и 200 mg веднъж дневно флуконазол, мощен CYP2C9 инхибитор, е довело до средно нарастване на Cmax с 60%**,** а на AUC със 130% за целекоксиб. Едновременната употреба на индуктори на CYP2C9 като

рифампицин, карбамазепин и барбитурати може да доведе до понижение на плазмените концентрации на целекоксиб.

Кетоконазол и антиациди
Не е наблюдавано повлияване на фармакокинетиката на целекоксиб от кетоконазол или антиациди.

Педиатрична популация
Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Проучвания при животни (плъхове и зайци) показват репродуктивна токсичност, включително малформации (вж. точки 4.3 и 5.3). Потискането на синтеза на простагландин може неприятно да повлияе на бременността. Данни от епидемиологични проучвания предполагат повишен риск от спонтанен аборт след употреба на инхибитори на синтеза на простагландин в началото на бременността. Потенциалният риск по време на бременност при хора е неизвестен, но не може да бъде изключен. Целекоксиб, както и другите лекарства, потискащи синтеза на простагландин може да предизвика родова слабост и преждевременно затваряне на дуктус артериозус през последния триместър.

По време на втория или третия триместър на бременността НСПВС, включително целекоксиб, могат да причинят бъбречна дисфункция на плода, което може да доведе до намаляване на обема на амниотичната течност или олигохидрамнион в тежки случаи. Такива ефекти могат да настъпят скоро след започване на лечението и обикновено са обратими при прекратяване на приема.

Целекоксиб е противопоказен при бременни и при жени, които могат да забременеят (вж. точки 4.3 и 4.4). При забременяване по време на лечение, приемът на целекоксиб трябва да бъде прекратен.

Кърмене
Целекоксиб се екскретира в млякото на кърмещи плъхове в концентрации, подобни на тези в плазмата. Приемът на целекоксиб при малък брой кърмещи жени показва екскреция на целекоксиб в много ниски концентрации в кърмата. Жени, приемащи целекоксиб, не трябва да кърмят.

Фертилитет
На основата на механизма на действие употребата на НСПВС, включително целекоксиб, може да забави или предотврати разкъсването на яйчниковия фоликул, което се свързва с обратимо безплодие при някои жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Аклекса може да окаже леко въздействие върху способността за шофиране и работа с машини. Пациенти, които усещат замаяност, световъртеж или сънливост, докато приемат целекоксиб, трябва да избягват да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по системо-органни класове и подредени по честота в **Таблица 1**, отразяващи данни от следните източници:
- Нежелани реакции, докладвани при пациенти с остеоартрит и пациенти с ревматоиден артрит, с честота по-висока от 0,01% и по-висока от честотата, съобщавана при плацебо

по време на 12 плацебо и/или активно-контролирани клинични проучвания с продължителност до 12 седмици, при дневни дози целекоксиб от 100 mg до 800 mg. В допълнителни проучвания с неселективни НСПВС като сравнително лекарство, приблизително 7 400 пациенти с артрит са лекувани с целекоксиб в дневни дози до 800 mg, включително приблизително 2 300 пациенти лекувани за период от 1 година или повече. Нежеланите реакции наблюдавани при лечение с целекоксиб в тези допълнителни проучвания, отговарят на тези, при пациенти с остеоартрит и ревматоиден артрит, изброени в **Таблица 1**.

- Нежелани реакции, съобщени с честота по-голяма отколкото при плацебо за участници, лекувани с целекоксиб 400 mg дневно в дългосрочни проучвания за превенция на полипи с продължителност до 3 години (за превенция на аденома с целекоксиб (APC) и превенция на колоректалните спорадични аденоматозни полипи (PreSAP); виж точка 5.1 Сърдечносъдова безопасност - дългосрочни проучвания, включващи пациенти със спорадични аденоматозни полипи).
- Нежелани лекарствени реакции от постмаркетингово проследяване, докладвани като спонтанни съобщения за период, в който приблизително > 70 милиона пациента са лекувани с целекоксиб (различни дози, продължителност и показания). Въпреки че това са реакции, идентифицирани от постмаркетингови съобщения, при определяне на честотата са взети предвид данните от проучванията. Честотите са определени на базата на кумулативен мета-анализ със събиране на данни от проучвания, представляващи експозиция при 38102 пациенти.

Следната таблица обобщава нежеланите лекарствени реакции на целекоксиб разделени в групи според терминологията по MedDRA заедно с тяхната честота:

Много чести (≥ 1/10)
Чести (≥ 1/100 до < 1/10)
Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)
Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
Много редки (< 1/10 000)
С неизвестна честота (не може да се предвиди от наличните данни)

Таблица 1. Нежелани лекарствени реакции в клинични проучвания с целекоксиб и пост-маркетингово наблюдение (предпочитани термини по (MedDRA)[1,2]

	Много чести	**Чести**	**Нечести**	**Редки**	**Много редки**	**С неизвестна честота**
Инфекции и инфестации		Синузит, инфекция на горните дихателни пътища, фарингит, инфекция на пикочните пътища				
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия	Левкопения, тромбоцито-пения	Панцитопения[4]	
Нарушения на имунната система		Свръх-чувствителност			Анафилактичен шок[4], анафилактични реакции[4]	
Нарушения на			Хиперка-лиемия			

метаболизма и храненето						
Психични нарушения		Безсъние	Тревожност, депресия, умора	Състояние на обърканост, халюцинации[4]		
Нарушения на нервната система		Замайване, хипертония, главоболие[4]	Инсулт[1], парестезии, сънливост,	Атаксия, дисгеузия	Вътречерепен кръвоизлив (включително фатален вътречерепен кръвоизлив)[4], асептичен менингит[4], епилепсия (включително влошаване на съществуваща епилепсия)[4], агеузия[4], ансомия[4]	
Нарушения на очите			Замъглено виждане, конюнктивит[4]	Кръвоизлив в окото[4]	Ретинална артерия[4] или венозна оклузия[4]	
Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус, намаление на слуха[1]			
Сърдечни нарушения		Миокарден инфаркт[1]	Сърдечна недостатъчност, палпитации, тахикардия	Аритмия[4]		
Съдови нарушения	Хипертония[1] (включително влошаване на съществуваща хипертония)			Белодробен емболизъм[4], зачервявания	Васкулит[4]	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Ринит, кашлица, диспнея[1]	Бронхоспазъм[4]	Пневмонит[4]		
Стомашно-чревни нарушения		Гадене[4], болка в корема, диария, диспепсия, флатуленция, повръщане[1], дисфагия[1]	Запек, гастрит, стоматит, стомашно-чревно възпаление (включително влошаване на	Стомашно-чревен кръвоизлив[4], дуоденална язва, стомашна язва, езофагеална язва, язва на тънкото и		

			съществу-ващо стомашно-чревно възпале-ние), оригване	дебелото черво, чревна перфорация, езофагит, мелена; панкреатит, колит[4]		
Хепато-билиарни нарушения			Абнормна черно-дробна функция, повишаване на черно-дробните ензими (включи-телно АСАТ и АЛАТ)	Хепатит[4]	Чернодробна недостатъчност[4] (понякога фатална или изискваща чернодробна трансплан-тация), фулминантен хепатит[4] (някои с фатален изход), чернодробна некроза[4], холестаза[4], холестатичен хепатит[4], жълтеница[4]	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, сърбеж (включва генерализи-ран сърбеж)	Уртикария, екхимози[4]	Ангиоедем[4], алопеция, фото-чувствително ст	Ексфолиативен дерматит[4], еритема мултиформе[4], синдром на Stevens-Johnson[4], токсична епидермална некролиза[4], лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)[4], остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)[4], булозен дерматит[4]	Генерализира-на булозна фиксирана лекарствена ерупция (GBFDE), фиксирана лекарствена ерупция, (FDE)
Нарушения на мускул но-скелетната система и съединител-ната тъкан		Атралгия[4]	Мускулни спазми (крампи по долните крайници)		Миозит[4]	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Увеличение на креатинина в кръвта, увеличение	Остра бъбречна недоста-тъчност[4], хипо-	Тубуло-интерстинален нефрит[4], нефротичен синдром[4],	

			на уреята в кръвта	натриемия[4]	гломеруло-нефрит с минимални лезии[4]	
Нарушения на възпроизво-дителната система и гърдата				Менструални нарушения[4]		Безплодие (нама-лен фертилитет при жени)[3]
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение то		Грипо-подобно заболяване, периферни отоци/ задръжка на течности	Оток на лицето, болки в гърдите[4]			
Наранявани я, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Травми (внезапни травми)				
	СГОТ – серумна глутамат-оксалацетат трансаминаза СГПТ – серумна глутамат-пируват трансаминаза [1] Нежелани лекарствени реакции, настъпили в проучванията за превенция на полипи, интервенционни проучвания, които са обхванали лицата, лекувани с целекоксиб 400 mg дневно при две клинични проучвания с продължителност до 3 години (APC и PreSAP проучвания). Нежеланите лекарствени реакции, изброени по-горе при опита за предотвратяване на полипи са само тези, които са вече признати в постмаркетинговия опит, или са били по-чести, отколкото при проучванията за артрит.					
	[2] В допълнение, следните *неизвестни досега* нежелани реакции са наблюдавани при проучвания за превенция на полипи, включили лица, лекувани с целекоксиб 400 mg дневно в 2 клинични проучвания с продължителност до 3 години (APC и PreSAP проучвания): **Чести**: ангина пекторис, синдром на раздразненото черво, нефролитиаза, повишен креатинин в кръвта, доброкачествена простатна хиперплазия, повишаване на теглото. **Нечести**: Хеликобактер инфекция, херпес зостер, еризипел, бронхопневмония, възпаление на лабиринта, гингивална инфекция, липом, помътняване на стъкловидното тяло, конюнктивален кръвоизлив, тромбоза на дълбоките вени, дисфония, хемороидално кървене, засилен мотилитет на червата, язви в устата, алергичен дерматит, ганглион, ноктурия, вагинално кървене, чувствителност на гърдите, фрактура на долен крайник, повишаване на натрий в кръвта.					
	[3] Жените, които имат намерение да забременяват, се изключват от всички проучвания. По тази причина оценката за честотата на това събитие, съгласно данните от проучванията е неоснователна.					
	[4] Честотите са определени на основата на кумулативен мета-анализ със събиране на данни от проучвания, представляващи експозиция при 38102 пациенти.					

В окончателните данни (присъдени) от АПК и PreSAP проучвания при пациенти, лекувани с целекоксиб 400mg дневно за период до 3 години (сборни данни от двете проучвания, виж точка 5.1 за резултатите от отделните изпитвания), по-високия процент спрямо плацебо на случаите на миокарден инфаркт е 7,6 събития на 1000 пациенти (нечести) и не е имало повече случаи на инсулт (видове, които не са диференцирани) спрямо плацебо.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма клиничен опит с предозиране. Еднократни дози до 1 200 mg и многократни дози до 1 200 mg два пъти дневно са прилагани при здрави индивиди в продължение на девет дена без клинично значими нежелани реакции.

Поведение при предозиране
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 ефикасен метод за отстраняване на лекарствения продукт поради високата степен на свързване с плазмените белтъци.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакоднамични свойства

Фармакотерапевтична група: противовъзпалителни и противоревматични продукти, нестероидни, коксиби; АТС код: M01AH01.

Механизъм на действие
Целекоксиб 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 B2 [TxB2]

Фармакодинамични ефекти
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 от провъзпалителни стимули и за която се предполага, че е основно отговорна за синтезата на простаноидни медиатори на болката, възпалението и фебрилитета. COX-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. COX-2 е идентифицирана в тъканта около стомашни язви при хора, но отношението й към заздравяването на язвите не е уточнено.

Разликата в антиагрегантната активност между някои COX-1 инхибиращи НСПВС и селективните COX-2 инхибитори може да е от клинично значение при пациенти с повишен риск от тромбоемболизъм. Селективните COX-2 инхибитори намаляват образуването на системен (и по тази причина, вероятно, ендотелен) простациклин, без да засягат тромбоцитния тромбоксан.

Целекоксиб представлява диарил-заместен пиразол, химически сходен с други неариламинови сулфонамиди (напр. тиазиди, фуроземид), но се различава от ариламиновите сулфонамиди (напр, сулфаметоксизол и други сулфонамидни антибиотици).

След прилагане на високи дози целекоксиб се наблюдава дозозависим ефект върху образуването на TxB2. При здрави индивиди, обаче, при малки проучвания с многократен прием на 600 mg два пъти дневно (три пъти по-висока с най-високата препоръчителна доза) целекоксиб не е имал ефект върху тромбоцитната агрегация и времето на кървене в сравнение с плацебо.

Клинична ефикасност и безопасност
Проведени са няколко клинични проучвания, потвърждаващи ефикасността и безопасността при остеоартрит, ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит. В плацебо- и активно контролирани проучвания с продължителност до 12 седмици при приблизително 4 200 пациенти е била направена оценка на целекоксиб 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 2 100 пациенти целекоксиб е бил оценен и за лечение на възпалението и болката при РА. Целекоксиб в дневна доза от 200 - 400 mg води до облекчаване на болката в рамките на 24 часа от началото на лечението. Целекоксиб е оценен за симптоматично лечение на анкилозиращ спондилит при 896 пациенти в плацебо- и активно контролирани проучвания с продължителност до 12 седмици. В тези проучвания целекоксиб 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 подобрение на болката, общата активност на заболяването и функцията при анкилозиращ спондилит.

Проведени са пет рандомизирани, двойно-слепи контролирани проучвания, включващи планова горна гастроинтестинална ендоскопия при приблизително 4 500 пациенти без начална улцерация (дози на целекоксиб от 50 mg до 400 mg два пъти дневно). В проучвания с ендоскопия с 12-седмична продължителност целекоксиб (100-800 mg дневно) е свързан с; значимо по-нисък риск от гастродуоденални язви отколкото напроксен (1 000 mg ибупрофен (2 400 mg дневно). Сравнителните проучвания спрямо диклофенак (150 mg дневно), са противоречиви. В две от 12-седмичните проучвания процентът пациенти с ендоскопски данни за гастродуоденална улцерация не показва статистически значима разлика групите, лекувани с плацебо, и тези, лекувани с целекоксиб 200 mg два пъти дневно и 400 mg два пъти дневно.

В проспективно дългосрочно проучване за безопасност (проучването CLASS, продължителност от 6 до 15 месеца) 5 800 пациенти с ОА и 2 200 пациенти с РА са получавали целекоксиб 400 mg два пъти дневно (съответно 4 и 2 пъти по-голяма от препоръчваната при ОА и РА доза), ибупрофен 800 mg три пъти дневно или диклофенак 75 mg два пъти дневно (терапевтични дози за последните два продукта). Двадесет и два процента от включените пациенти са вземали едновременно ниска доза ацетилсалицилова киселина (< 325 mg/ден), главно за (СС) профилактика. По отношение на първичната крайна цел усложнени язви (определен като гастроинтестинално кървене, перфорация или обструкция) целекоксиб не е бил сигнификантно различен от ибупрофен или диклофенак, взети поотделно. Също така 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 целекоксиб, отколкото при тези, лекувани с НСПВС, относителен риск 0,66,95% CI 0,45-0,97, но не и между целекоксиб и диклофенак. Пациентите на целекоксиб и съпътстващи ниски дози ацетилсалицилова киселина са имали 4 пъти по-висока честота на усложнени язви в сравнение с тези на монотерапия с целекоксиб. Честотата на клинично значимите понижения на хемоглобина (> 2 g/dl), потвърдени с повторно изследване, е била сигнификантно по-ниска при пациенти на целекоксиб в сравнение с групата на НСПВС, относителен риск 0,29,95% CI 0,17-0,48. Честотата на това усложнение при лечение

с целекоксиб е била сигнификантно по-ниска независимо от това дали пациентите са вземали или не и ацетилсалицилова киселина.

В проспективно рандомизирано 24-седмично проучване за безопасност при пациенти на възраст на/над 60 години или с анамнеза за гастродуоденални язви [приемалите ацетилсалицилова киселина (ASA) се изключват], пациентите с понижени хемоглобин (≥2 g/dL) и/или хематокрит (≥10%) от стомашно-чревен произход и лекувани с целекоксиб 200 mg два пъти дневно (N = 2 238) са по-малко в сравнение с пациентите, лекувани с диклофенак SR 75 mg два пъти дневно и омепразол 20 mg веднъж дневно (N = 2 246) (0,2% срещу 1,1% за тези с установен стомашно-чревен произход, p=0,004; 0,4% срещу 2,4% за тези с предполагаем стомашно-чревен произход, p=0,0001). Честотата на клинично изявени стомашно-чревни усложнения като перфорация, обструкция или хеморагия са много ниски, без различия между лекуваните групи (4-5 за група).

Сърдечносъдова безопасност- Дългосрочни проучвания при пациенти със спорадични аденоматозни полипи
Проведени са две проучвания с целекоксиб при пациенти със спорадични аденоматозни полипи, а именно APC проучването и PreSAP проучването. В проучването APC има дозозависимо увеличение в комбинираната крайна цел (оценено), включваща СС смърт, инфаркт на миокарда или инсулт при целекоксиб сравнен с плацебо за 3-годишно лечение. PreSAP проучването не показа статистически значим увеличен риск за същата комбинирана крайна цел.

В проучването APC, относителните рискове спрямо плацебо за комбинирана крайна цел (оценени), включваща сърдечносъдова смърт, инфаркт на миокарда или инсулт, са били 3,4 (95% CI 1,4 - 8,5) с целекоксиб 400 mg два пъти дневно и 2,8 (95% CI 1,1 - 7,2) с целекоксиб 200 mg два пъти дневно. Кумулативните стойности за тази комбинирана крайна цел за 3 години са били 3,0% (20/671 участници) и 2,5% (17/685 участници) съответно, спрямо 0,9% (6/679 участници) за плацебо. Увеличенията за двете групи дози целекоксиб спрямо плацебо са се дължали главно на увеличена честота на инфаркт на миокарда.

В проучването PreSAP, относителният риск спрямо плацебо за същата комбиниран (оценен) е бил 1,2 (95% CI 0,6 - 2,4) с целекоксиб 400 mg веднъж дневно спрямо плацебо. Кумулативната честота на тази комбинирана крайна цел за 3 години е била 2,3% I (21/933 участници) и 1,9% (12/628 участници) съответно. Честотата на инфаркт на МИОКАРДА (оценена) е била 1,0% (9/933 участници) с целекоксиб 400 mg веднъж дневно и 0,6% (4/628 участници) с плацебо.

Данните от трето дългосрочно проучване ADAPT *(Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial)* не показват значимо увеличение на СС риск с целекоксиб 200 mg два пъти дневно спрямо плацебо. Относителният риск спрямо плацебо за същата комбинирана крайна точка (СС смърт, миокарден инфаркт, инсулт) е бил 1,14 (95% CI 0,61 - 2,12) с целекоксиб 200 mg два пъти дневно. Честотата на инфаркт на миокарда е била 1,1% (8/717 пациенти) с целекоксиб 200 mg два пъти дневно и 1,2% (13/1 070 пациенти) с плацебо.

Проспективна рандомизирана оценка на комплексната безопасност на целекоксиб спрямо ибупрофен или напроксен (Prospective randomised evaluation of celecoxib integrated safety vs. ibuprofen or naproxen (PRECISION))
Проучването PRECISION е двойносляпо проучване на сърдечносъдова безопасност при пациенти с остеоартрит (ОА) или ревматоиден артрит (РА) с висок риск за или със сърдечносъдово заболяване, сравняващо целекоксиб (200-400 mg дневно) с напроксен (750-1 000 mg дневно) и ибупрофен (1 800-2 400 mg дневно). Първичната крайна точка, която работната група на изследователите на антитромботични средства (Antiplatelet Trialists Collaboration (APTC)) определя независимо, е комбинирана крайна точка, включваща сърдечносъдова смърт (включително смърт поради кръвоизлив), нефатален инфаркт на миокарда или инсулт. Проучването е планирано с 80% възможност да оцени сходната

безопасност (non-inferiority). На всички пациенти е предписано открито езомепразол (20-40 mg) за предпазване на стомаха. На пациентите, приемащи ацетилсалицилова киселина в ниски дози, е разрешено да продължат лечението; на изходното ниво почти половината от пациентите са приемали ацетилсалицилова киселина. Вторичните и третичните крайни точки включват последствията от лечението по отношение на сърдечносъдовата, стомашно-чревната и бъбречната система. Средната отпусната доза е 209 ± 37 mg/ден за целекоксиб, 2045 ± 246 mg за ибупрофен и 852 ± 103 mg за напроксен.
По отношение на първичната крайна точка, целекоксиб, в сравнение както с напроксен, така и с ибупрофен, отговаря на всичките четири предварително определени изисквания за сходна безопасност (non-inferiority) (вижте таблица 2).

Други независимо определени вторични и третични крайни точки включват последствията на лечението на сърдечносъдовата, стомашно-чревната и бъбречната система. Освен това, е проведено 4-месечно подпроучване, с фокус върху ефектите на трите лекарствени продукта върху артериалното налягане, измерено чрез амбулаторно проследяване (Ambulatory Blood Pressurre Monitoring, ABPM).

Таблица 2. Първичен анализ на определената от APTC комбинирана крайна точка

Анализ на подлежащата на лечение група (ITT, до месец 30)			
	Целекоксиб 100-200 mg два пъти дневно	**Ибупрофен 600-800 mg три пъти дневно**	**Напроксен 375-500 mg два пъти дневно**
Брой	8 072	8 040	7 969
Участници със събития	188 (2,3%)	218 (2,7%)	201 (2,5%)
Сравняване по двойки	**Целекоксиб спрямо напроксен**	**Целекоксиб спрямо ибупрофен**	**Целекоксиб спрямо напроксен**
Коефициент на риска (95% CI)	0,93 (0,76; 1,13)	0,86 (0,70; 1,04)	1,08 (0,89; 1,31)
Анализ на модифицираната, подлежаща на лечение група (mITT, при лечение до месец 43)			
	Целекоксиб 100-200 mg два пъти дневно	**Ибупрофен 600-800 mg три пъти дневно**	**Напроксен 375-500 mg два пъти дневно**
Брой	8 030	7 990	7 933
Участници със събития	134 (1,7%)	155 (1,9%)	144 (1,8%)
Сравняване по двойки	**Целекоксиб спрямо напроксен**	**Целекоксиб спрямо ибупрофен**	**Целекоксиб спрямо напроксен**
Коефициент на риска (95% CI)	0,90 (0,72; 1,14)	0,81 (0,64, 1,02)	1,12 (0,889, 1,40)

Като цяло, резултатите са числено сходни в групите на целекоксиб и в тази на сравнителния продукт, за вторичните и третичните крайни точки, и по принцип, няма неочаквани находки по отношение на безопасността.

Като се вземе предвид всичко това, проучването PRECISION посочва, че целекоксиб в най-ниската одобрена доза от 100 mg два пъти дневно е със сходна безопасност спрямо ибупрофен, дозиран в диапазона от 600 mg – 800 mg три пъти дневно или напроксен, прилаган в диапазона от 375 mg – 500 mg два пъти дневно, по отношение на сърдечносъдовите нежелани реакции. Сърдечносъдовите рискове от класа на НСПВС, включително COX-2 инхибиторите, са зависими от дозата, поради това резултатите за целекоксиб 200 mg дневно по отношение на

сърдечносъдовата комбинирана крайна точка не могат да бъдат екстраполирани към схеми на дозиране с използване на по-високи дози целекоксиб.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Целекоксиб 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 на целекоксиб с около 1 час, което води до T_{max} от около 4 часа и увеличение на бионаличността с около 20%.

При здрави възрастни доброволци общата системна експозиция (AUC) на целекоксиб е еквивалентна, когато целекоксиб се приема под формата на цяла капсула или съдържанието на капсулата се поръсва върху ябълково пюре. Няма значими промени на C_{max} ,T_{max} или $T_{1/2}$ след приемане на съдържанието на капсулата върху ябълково пюре.

Разпределение
Свързването с плазмените протеини е около 97% при терапевтични плазмени концентрации, като лекарствения продукт не се свързва преференциално с еритроцити.

Биотрансформация
Метаболизмът на целекоксиб се осъществява основно чрез цитохром P450 CYP2C9. Три метаболита, неактивни като COX-1 или COX-2 инхибитори, са идентифицирани в човешката плазма, а именно първичен алкохол, съответната карбоксилна киселина и нейния глюкуронид.

Активността на цитохром P450 CYP2C9 е намалена при пациенти с генетичен полиморфизъм, което води до намалена ензимна активност, както при хомозиготни за CYP2C9*3 полиморфизъм индивиди.

Във фармакокинетично проучване на целекоксиб 200 mg, приеман веднъж дневно, при здрави доброволци със следните генотипи CYP2C9*1/*1, CYP2C9*l/*3 или CYP2C9*3/*3, средната Cmax и AUC за 24 часа на целекоксиб на ден 7 е била приблизително съответно 4 пъти и 7 пъти увеличена, при индивиди с генотип CYP2C9*3/*3 спрямо други генотипи. В три отделни проучвания с еднократна доза, включващи общо 5 участници с генотип CYP2C9*3/*3, AUC за 24 часа при еднократна доза е приблизително 3 пъти увеличена спрямо тази при нормалните метаболизатори. Установено е, че честотата на хомозиготния *3/*3 генотип е 0,3-1,0% сред различни етнически групи.

Пациенти, за които е известно или се предполага, че са бавни CYP2C9 метаболизатори въз основа на анамнеза/предишен опит с други CYP2C9 субстрати, целекоксиб трябва да се приема с повишено внимание (вж. точка 4.2).

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

Плазмената концентрация на целекоксиб е увеличена приблизително 100 % при жените в старческа възраст(>65 години).

Елиминиране
Целекоксиб се елиминира главно чрез метаболизъм. По-малко от 1% от дозата се екскретира в урината в непроменен вид. Разликите в експозицията на целекоксиб между различни пациенти е около десет пъти. Целекоксиб има дозо- и времезависима фармакокинетика в терапевтичния дозов интервал. Времето на полуживот е 8-12 часа. Равновесните плазмени концентрации се достигат в рамките на 5-дневно лечение.

Бъбречна недостатъчност
Съществува ограничен опит с целекоксиб при бъбречна недостатъчност. Фармакокинетиката на целекоксиб 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. Тежка бъбречна недостатъчност е противопоказание.

Чернодробна недостатъчност
В сравнение с лица с нормална чернодробна функция, пациентите с леко чернодробни увреждане са имали средно увеличение на Cmax с 53%, а на AUC с 26% за целекоксиб. Съответните стойности при пациенти с умерено чернодробно увреждане са били съответно 41% и 146%. Метаболитният капацитет при пациенти с леко до умерено увреждане корелира най-добре на стойностите на албумина. При пациенти с умерено чернодробно увреждане (със серумен албумин 25-35 g/1) лечението трябва да бъде започнато с половината от препоръчителната доза. При пациенти с тежко чернодробно увреждане (серумен албумин < 25 g/I) не са правени проучвания и целекоксиб е противопоказан при тази група пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклининичните данни за безопасност не показват особени рискове за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, мутагенност или карциногеген потенциал, освен упоменатите в точки 4.4, 4.6 и 5.1 от кратката характеристика на продукта.

Целекоксиб при перорални дози > 150 mg/kg/ден (приблизително 2 пъти над експозицията при хора при 200 mg два пъти дневно, измерена с AUC $_{0-24}$) е причинил поеишена честота на камерните септални дефекти, рядко явление и фатални изменения, като например слети ребра, слят стернум и деформирана гръдна кост при зайци, третирани по време на органогенезата. Наблюдавало се е зависещо от дозата увеличение на диафрагмалните хернии при плъхове, получили целекоксиб при перорални дози >30 mg/kg/ден (около 6 пъти над експозицията при хора основана на AUC $_{0-24}$ при 200 mg два пъти дневно) по време на органогенезата. Тези ефекти се очакват след инхибиране на синтеза на простагландини. При плъхове експозицията на целекоксиб по време на ранното ембрионално развитие е довело до загуби преди и след имплантиране и до намаляване на ембрио-фаталната преживяемост.

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

В двугодишно проучване за токсичност е било наблюдавано нарастване на неадреналната тромбоза при мъжки плъхове при високи дози.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

100 mg твърди капсули
Капсулно съдържимо:
лактоза монохидрат
повидон К30
кроскармелоза натрий
натриев лаурилсулфат
магнезиев стеарат (Е470b)
Обвивка на капсулите:

желатин
титанов диоксид (E171)

200 mg твърди капсули
Капсулно съдържимо:
лактоза монохидрат
повидон K30
кроскармелоза натрий
натриев лаурилсулфат
магнезиев стеарат (E470b)
Обвивка на капсулите:
желатин
титанов диоксид (E171)
железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Аклекса 100 mg и 200 mg твърди капсули:
Блистер (PVC/Алуминий): 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 и 100 твърди капсули в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Аклекса 100 mg твърди капсули - Рег. №: 20140019
Аклекса 200 mg твърди капсули - Рег. №: 20140020

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ НА

РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 30.01.2014
Дата на последно подновяване: 20.07.2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

23 Април 2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg.