

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CELEBREX Καψάκιο, σκληρό 100 mg  
CELEBREX Καψάκιο, σκληρό 200 mg

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 100 mg ή 200 mg celecoxib.

Τα καψάκια CELEBREX περιέχουν λακτόζη (κάθε καψάκιο αντίστοιχα περιέχει 149,7 mg ή 49,8 mg μονοϋδρική λακτόζη, βλέπε λήμμα 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε λήμμα 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό.

Αδιαφανή, λευκά καψάκια με δύο κυανές λωρίδες με τις ενδείξεις 7767 και 100 (CELEBREX 100 mg).

Αδιαφανή, λευκά καψάκια με δύο χρυσές λωρίδες με τις ενδείξεις 7767 και 200 (CELEBREX 200 mg).

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Συμπτωματική ανακούφιση στη θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας.

Η απόφαση για τη συνταγογράφηση ενός εκλεκτικού αναστολέα COX-2 πρέπει να στηρίζεται στην εκτίμηση του συνολικού κινδύνου για κάθε ασθενή ξεχωριστά (βλέπε 4.3 και 4.4).

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Επειδή οι κίνδυνοι για το καρδιαγγειακό σύστημα με τη celecoxib μπορεί να αυξηθούν με τη δόση και τη διάρκεια της έκθεσης, πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική ημερήσια δόση για τη μικρότερη δυνατή διάρκεια θεραπείας. Η ανάγκη του ασθενούς για συμπτωματική ανακούφιση και η απόκριση στη θεραπεία, πρέπει να επανεκτιμάται περιοδικά, ιδιαίτερα σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (4.3, 4.4, 4.8 και 5.1).

*Οστεοαρθρίτιδα:* Η συνήθης συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 200 mg, λαμβανόμενη άπαξ ημερησίως ή διηρημένη σε δύο δόσεις. Σε ορισμένους ασθενείς, με ανεπαρκή ανακούφιση από τα συμπτώματα μια δόση των 200 mg δύο φορές ημερησίως μπορεί να αυξήσει την αποτελεσματικότητα. Εφόσον δεν υπάρχει πρόσθετο θεραπευτικό όφελος μετά από 2 εβδομάδες, πρέπει να εξεταστούν άλλες θεραπευτικές επιλογές.

*Ρευματοειδής αρθρίτιδα:* Η αρχική συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 200 mg, που λαμβάνεται διηρημένη σε δύο δόσεις. Η δόση, εάν είναι απαραίτητο, μπορεί αργότερα να αυξηθεί σε 200 mg δύο φορές ημερησίως. Εφόσον δεν υπάρχει πρόσθετο θεραπευτικό όφελος μετά από 2 εβδομάδες, πρέπει να εξεταστούν άλλες θεραπευτικές επιλογές.

*Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα:* Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 200 mg, λαμβανόμενη άπαξ ημερησίως ή διηρημένη σε δύο δόσεις. Σε ορισμένους ασθενείς, με ανεπαρκή ανακούφιση από τα

συμπτώματα αυξημένη δόση των 400 mg άπαξ ημερησίως ή διηρημένη σε δύο δόσεις μπορεί να αυξήσει την αποτελεσματικότητα. Εφόσον δεν υπάρχει πρόσθετο θεραπευτικό όφελος μετά από 2 εβδομάδες, πρέπει να εξεταστούν άλλες θεραπευτικές επιλογές.

Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση για όλες τις ενδείξεις είναι 400 mg.

Το CELEBREX μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

*Ηλικιωμένοι ασθενείς (> 65 ετών):* Όπως και στους νεώτερους ενήλικες, πρέπει να χορηγείται αρχικά η δόση των 200 mg ημερησίως. Η δόση, εάν κριθεί απαραίτητο, μπορεί αργότερα να αυξηθεί σε 200 mg δύο φορές ημερησίως. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται σε ηλικιωμένους ασθενείς με σωματικό βάρος λιγότερο από 50 kg (βλέπε 4.4 και 5.2).

*Ηπατική ανεπάρκεια:* Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη μέτριας βαρύτητας ηπατική ανεπάρκεια και λευκωματίνη ορού ίση με 25-35 g/l, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει με το ήμισυ της συνιστώμενης δόσης. Η εμπειρία στους ασθενείς αυτούς περιορίζεται σε κίρρωτικούς ασθενείς (βλέπε 4.3, 4.4 και 5.2).

*Νεφρική ανεπάρκεια:* Η εμπειρία με celecoxib σε ασθενείς με ήπιας ή μέτριας βαρύτητας νεφρική ανεπάρκεια είναι περιορισμένη, συνεπώς οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή (βλέπε 4.3, 4.4 και 5.2).

*Παιδιά:* Η celecoxib δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά.

Ασθενείς με ανεπαρκή μεταβολισμό στο CYP2C9: σε ασθενείς που είναι γνωστό ή πιθανολογείται ότι έχουν ανεπαρκή μεταβολισμό στο CYP2C9, με βάση τον γονότυπο ή προηγούμενο ιστορικό/εμπειρία με άλλα υποστρώματα του CYP2C9, η celecoxib θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, καθώς αυξάνεται ο κίνδυνος των δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. Θα πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δόσης στο ήμισυ της χαμηλότερης συνιστώμενης δόσης (βλέπε 5.2).

#### 4.3 Αντενδείξεις

Ιστορικό υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε έκδοχο (βλέπε 6.1).

Γνωστή υπερευαισθησία στις σουλφοναμίδες.

Ενεργό πεπτικό έλκος ή γαστρεντερική (GI) αιμορραγία.

Ασθενείς που παρουσίασαν άσθμα, οξεία ρινίτιδα, ρινικούς πολύποδες, αγγειονευρωτικό οίδημα, κνίδωση ή άλλες αντιδράσεις αλλεργικού τύπου μετά τη λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων COX-2 (κυκλοοξυγονάσης-2).

Αντενδείκνυται στη κύηση και σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός και αν χρησιμοποιούν κάποια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης (βλέπε 4.5.). Η celecoxib έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί δυσπλασίες σε δύο είδη πειραματόζωων στα οποία μελετήθηκε (βλέπε 4.6 και 5.3). Το ενδεχόμενο να αποτελεί κίνδυνο για τον άνθρωπο κατά την κύηση δεν είναι γνωστό αλλά δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Γαλουχία (βλέπε 4.6 και 5.3).

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (λευκωματίνη ορού <25 g/l ή δείκτης Child-Pugh  $\geq$  10).

Ασθενείς με υπολογισθείσα καθαρή κρεατινίνη <30ml/min.

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA II-IV).

Διαγνωσμένη ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριοπάθεια και/ ή αγγειακή εγκεφαλική νόσος.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επιπλοκές από το ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα(διατρήσεις, έλκη, ή αιμορραγίες (PUBs)), ορισμένες από τις οποίες είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, έχουν συμβεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με celecoxib.

Συνιστάται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών

επιπλοκών με τα ΜΣΑΦ, όπως οι ηλικιωμένοι ασθενείς που παίρνουν ταυτόχρονα άλλα ΜΣΑΦ ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ή οι ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής νόσου, όπως έλκος και γαστρορραγία.

Υπάρχει περαιτέρω αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών για τη celecoxib (έλκος γαστρεντερικού ή άλλες επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα), όταν η celecoxib συγχωρηγείται με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ακόμα και σε χαμηλές δόσεις). Σε μακροχρόνιες κλινικές δοκιμές δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην ασφάλεια του γαστρεντερικού συστήματος μεταξύ του συνδυασμού εκλεκτικών αναστολέων COX-2 + ακετυλοσαλικυλικού οξέος και του συνδυασμού ΜΣΑΦ + ακετυλοσαλικυλικού οξέος (βλέπε 5.1).

Η συγχωρήγηση της celecoxib και ενός ΜΣΑΦ εκτός της ασπιρίνης, θα πρέπει να αποφεύγεται.

Αυξημένος αριθμός σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων, κυρίως έμφραγμα μυοκαρδίου, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, έχει βρεθεί σε μία μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με Σποραδική Αδενωμάτωδη Πολυποδίαση, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με celecoxib σε δόσεις 200 mg δύο φορές την ημέρα και 400 mg δύο φορές την ημέρα (βλέπε 5.1).

Επειδή οι κίνδυνοι από το καρδιαγγειακό σύστημα με τη celecoxib μπορεί να αυξηθούν με τη δόση και τη διάρκεια της έκθεσης, πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική ημερήσια δόση για τη μικρότερη δυνατή διάρκεια θεραπείας. Η ανάγκη του ασθενούς για συμπτωματική ανακούφιση και η απόκριση στη θεραπεία, πρέπει να επανεκτιμάται περιοδικά, ιδιαίτερα σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (4.3, 4.2, 4.8 και 5.1).

Οι ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα) πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με celecoxib μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση (βλέπε 5.1).

Οι εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, λόγω της έλλειψης αντιαιμοπεταλιακής δράσης, δεν υποκαθιστούν το ακετυλοσαλικυλικό οξύ για προφύλαξη από καρδιαγγειακή θρομβοεμβολική νόσο. Επομένως, η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν πρέπει να διακόπτεται (βλέπε 5.1).

Όπως και με άλλα φάρμακα, που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών, έχει παρατηρηθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα σε ασθενείς που ελάμβαναν celecoxib. Συνεπώς, η celecoxib θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας ή υπέρτασης και σε ασθενείς με προϋπάρχον οίδημα οποιασδήποτε αιτιολογίας, καθώς η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και την κατακράτηση υγρών. Προσοχή απαιτείται επίσης σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά ή που αλλιώς βρίσκονται σε κίνδυνο υποογκαιμίας.

Όπως όλα τα ΜΣΑΦ, η celecoxib μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση υπέρτασης ή να επιδεινώσει προϋπάρχουσα υπέρταση, γεγονός τα οποία ενδέχεται να συμβάλουν στην αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων. Επομένως, η πίεση του αίματος θα πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά τη διάρκεια της έναρξης της θεραπείας με τη celecoxib και καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Επιβάρυνση της νεφρικής ή της ηπατικής λειτουργίας και ιδιαίτερος καρδιακή δυσλειτουργία είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί σε ηλικιωμένους, οι οποίοι πρέπει να βρίσκονται υπό κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση.

Τα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της celecoxib, ενδέχεται να προκαλέσουν νεφρική τοξικότητα. Δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η επίδραση της celecoxib στη νεφρική λειτουργία είναι παρόμοια με την επίδραση που παρατηρήθηκε με τα συγκριτικά ΜΣΑΦ. Ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση νεφρικής τοξικότητας είναι εκείνοι με μειωμένη νεφρική λειτουργία, καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική δυσλειτουργία, καθώς και οι ηλικιωμένοι. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή, όσο λαμβάνουν θεραπεία με celecoxib.

Κατά την θεραπεία με celecoxib έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις σοβαρών ηπατικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της κεραυνοβόλου ηπατίτιδας (μερικές με μοιραία έκβαση), ηπατικής νέκρωσης και ηπατικής ανεπάρκειας (μερικές με μοιραία έκβαση ή που να απαιτούν μεταμόσχευση ήπατος). Ανάμεσα στις περιπτώσεις στις οποίες έχει αναφερθεί ο χρόνος έναρξης των αντιδράσεων, τα περισσότερα από τα σοβαρά ανεπιθύμητα ηπατικά συμβάντα εμφανίστηκαν μέσα σε ένα μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας με celecoxib (βλ. 4.8).

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας οι ασθενείς παρουσιάσουν επιδείνωση της λειτουργίας οποιουδήποτε οργανικού συστήματος που αναφέρθηκε παραπάνω, πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα και να εξετασθεί η διακοπή της θεραπείας με celecoxib.

Η celecoxib αναστέλλει το CYP2D6. Αν και δεν αποτελεί ισχυρό αναστολέα του ενζύμου αυτού, μείωση της δόσης μπορεί να απαιτηθεί για τα φάρμακα των οποίων η τιτλοποίηση της δόσης εξαρτάται και που μεταβολίζονται από το CYP2D6 (βλέπε το 4.5). Οι ασθενείς με γνωστό ανεπαρκή μεταβολισμό μέσω του ενζύμου CYP2C9 θα πρέπει να λαμβάνουν τη θεραπεία με προσοχή (βλέπε 5.2).

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, μερικές από τις οποίες είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, που περιλαμβάνουν αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε σχέση με τη χρήση της celecoxib (βλέπε 4.8). Φαίνεται ότι οι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση τέτοιων αντιδράσεων στην αρχή της θεραπείας. Η έναρξη της αντίδρασης λαμβάνει χώρα, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, μέσα στον πρώτο μήνα θεραπείας. Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλαξία και αγγειοοίδημα) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν celecoxib (βλέπε 4.8). Ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας σε σουλφοναμίδες ή σε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο, ίσως διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν σοβαρές δερματικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλέπε 4.3). Η χορήγηση της celecoxib πρέπει να διακόπτεται με την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, βλάβης του βλεννογόνου ή οποιουδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας.

Η celecoxib μπορεί να καλύψει τον πυρετό και άλλα συμπτώματα της φλεγμονής.

Σε ασθενείς στους οποίους συγχωρηγήθηκε βαρφαρίνη σημειώθηκαν σοβαρά περιστατικά αιμορραγίας. Προσοχή απαιτείται στις περιπτώσεις συνδυασμού celecoxib με βαρφαρίνη και άλλα αντιπηκτικά (βλέπε 4.5).

Τα καψάκια CELEBREX 100 και 200 mg περιέχουν λακτόζη (149,7 mg και 49,8 mg αντιστοίχως). Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά νοσήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας της Lapp λακτάσης ή δυσσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### *Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις*

Η αντιπηκτική δράση θα πρέπει να παρακολουθείται ειδικά τις πρώτες μέρες μετά από έναρξη χορήγησης ή αλλαγή της δόσης της celecoxib σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη ή άλλα αντιπηκτικά, επειδή έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών. Συνεπώς, οι ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την αύξηση του χρόνου προθρομβίνης INR, κυρίως τις πρώτες ημέρες όταν ξεκινά η θεραπεία ή τροποποιείται η δόση της celecoxib (βλέπε 4.4). Έχουν αναφερθεί αιμορραγικά συμβάντα συσχετιζόμενα με την αύξηση του χρόνου προθρομβίνης, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς που λαμβάνουν celecoxib ταυτόχρονα με βαρφαρίνη, μερικά από τα οποία είχαν ως έκβαση το θάνατο.

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) μπορεί να μειώσουν τη δράση των διουρητικών και των αντιυπερτασικών φαρμάκων. Όταν οι αναστολείς MEA (μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης) ή οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II συγχωρηγούνται με

ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της celecoxib, ο κίνδυνος οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη, μπορεί να αυξηθεί σε κάποιους ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένοι ή ηλικιωμένοι ασθενείς). Επομένως ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και να δίνεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά από την έναρξη της συγχορήγησης και ακολούθως σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Σε μία κλινική μελέτη 28 ημερών σε, ρυθμιζόμενους με λισινοπρίλη, ασθενείς με υπέρταση Σταδίου I και II, η χορήγηση 200 mg celecoxib δύο φορές ημερησίως, σε σύγκριση με θεραπεία με εικονικό φάρμακο (placebo), δεν κατέληξε σε κλινικά σημαντική αύξηση στη μέση ημερήσια συστολική ή διαστολική αρτηριακή πίεση, όπως αυτή προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας 24-ωρη παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης περιπατητικού ατόμου. Ανάμεσα σε ασθενείς που λάμβαναν celecoxib 2 φορές ημερησίως, το 48% θεωρήθηκε ότι δεν ανταποκρίθηκε στη λισινοπρίλη στην τελική κλινική επίσκεψη (που ορίστηκε είτε ως μέτρηση στον βραχίονα της διαστολικής αρτηριακής πίεσης > 90 mm Hg είτε ως μέτρηση της αύξησης της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στον βραχίονα κατά > 10% σε σύγκριση με την αρχική μέτρηση), σε σύγκριση με το 27% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Αυτή η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η συγχορήγηση ΜΣΑΦ με κυκλοσπορίνη ή tacrolimus αυξάνει την νεφροτοξική επίδραση της κυκλοσπορίνης και του tacrolimus. Όταν η celecoxib συγχορηγείται με κάποιο από τα φάρμακα αυτά, πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία.

Η celecoxib μπορεί να χρησιμοποιηθεί με μικρές δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος αλλά δεν μπορεί να αντικαταστήσει τη χρήση αυτού για λόγους καρδιαγγειακής προφύλαξης. Σύμφωνα με τις μελέτες που υποβλήθηκαν, όπως και με τα άλλα ΜΣΑΦ, έχει αποδειχθεί αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικού έλκους ή άλλων γαστρεντερικών επιπλοκών με την ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος συγκριτικά με τη χρήση της celecoxib ως μονοθεραπεία (βλέπε 5.1).

#### *Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις*

##### *Επιδράσεις της celecoxib σε άλλα φάρμακα*

Η celecoxib αποτελεί αναστολέα του CYP2D6. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με celecoxib οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα του υποστρώματος του CYP2D6, δεξτρομεθορφάνη, αυξήθηκαν κατά 136%. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμάκων που αποτελούν υποστρώματα του ενζύμου αυτού είναι δυνατόν να αυξηθούν κατά την σύγχρονη χορήγησή τους με τη celecoxib. Παραδείγματα φαρμάκων που μεταβολίζονται από το CYP2D6 αποτελούν τα αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά και SSRIs), τα νευροληπτικά, τα αντιαρρυθμικά φάρμακα κλπ. Η δόση των εξατομικευμένων τιτλοποιούμενων υποστρωμάτων του CYP2D6 μπορεί να χρειάζεται μείωση, όταν αρχίζει ταυτόχρονη θεραπεία με τη celecoxib ή αύξηση, όταν διακόπτεται η θεραπεία με τη celecoxib.

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η celecoxib μπορεί ενδεχομένως να αναστείλει την καταλυτική δράση του CYP2C19. Η κλινική σημασία του ευρήματος αυτού, που προέρχεται από εργαστηριακά δεδομένα - *in vitro*- δεν είναι γνωστή. Παραδείγματα φαρμάκων που μεταβολίζονται από το CYP2C19 αποτελούν η διαζεπάμη, η σιταλοπράμη και η ιμιπραμίνη.

Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης, η celecoxib δεν είχε κλινικής σημασίας επιδράσεις στη φαρμακοκινητική των από του στόματος αντισυλληπτικών (1 mg νορβιστερόνη /35 microg αιθινυλοιστραδιόλη).

Η celecoxib δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της τολβουταμίδης (υπόστρωμα του CYP2C9) ή της γλιβενκλαμίδης, σε κλινικά σημαντικό βαθμό.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα η celecoxib δεν είχε στατιστικώς σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική (αποβολή από το πλάσμα ή τους νεφρούς) της μεθοτρεξάτης (σε ρευματολογικές δόσεις). Ωστόσο, κατά τον συνδυασμό των φαρμάκων αυτών θα πρέπει να δίδεται

επαρκής προσοχή για τυχόν εμφάνιση τοξικότητας που σχετίζεται με τη μεθοτρεξάτη.

Σε υγιείς εθελοντές η συγχορήγηση της celecoxib 200 mg, δύο φορές ημερησίως, μαζί με 450 mg λιθίου, δύο φορές ημερησίως, είχε ως αποτέλεσμα μία μέση ποσοστιαία αύξηση της  $C_{max}$  και της AUC του λιθίου ίση με 16% και 18% αντίστοιχα. Κατά συνέπεια, ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με λίθιο θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με τη celecoxib.

#### *Επιδράσεις άλλων φαρμάκων στη celecoxib*

Σε άτομα που έχουν ανεπαρκή μεταβολισμό στο κυτόχρωμα CYP2C9 και εκδηλώνουν αυξημένη συστηματική έκθεση στη celecoxib, ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς του CYP2C9 μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω αυξήσεις της έκθεσης στη celecoxib. Τέτοιοι συνδυασμοί θα πρέπει να αποφεύγονται σε άτομα που είναι γνωστό ότι έχουν ανεπαρκή μεταβολισμό στο κυτόχρωμα CYP2C9 (βλέπε λήμματα 4.2 και 5.2).

Δεδομένου ότι η celecoxib μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9, θα πρέπει να χρησιμοποιείται το ήμισυ της συνιστώμενης δόσης σε ασθενείς που λαμβάνουν φλουκοναζόλη. Η σύγχρονη χορήγηση 200 mg celecoxib ως εφάπαξ δόση και 200 mg φλουκοναζόλης άπαξ ημερησίως, που αποτελεί έναν ισχυρό αναστολέα του CYP2C9, είχε ως αποτέλεσμα μία μέση ποσοστιαία αύξηση της  $C_{max}$  και της AUC της celecoxib ίση με 60% και 130% αντίστοιχα. Η σύγχρονη χρήση επαγωγών του CYP2C9, όπως της ριφαμπικίνης, της καρβαμαζεπίνης και των βαρβιτουρικών, μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της celecoxib στο πλάσμα.

Η κετοκοναζόλη ή τα αντιόξινα δεν έχει παρατηρηθεί να επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική της celecoxib.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία από την έκθεση κύησης στη celecoxib. Μελέτες σε πειραματόζωα (αρουραίους και κουνέλια) έδειξαν τοξικότητα επί της αναπαραγωγής, συμπεριλαμβανομένων δυσπλασιών (βλέπε 4.3 και 5.3). Ο κίνδυνος για τον άνθρωπο κατά την κύηση δεν είναι γνωστός, αλλά δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Η celecoxib, όπως και άλλα φάρμακα που αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών, μπορεί να προκαλέσει αδράνεια της μήτρας και πρόωρη σύγκλιση του αρτηριακού πόρου κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης. Η celecoxib αντενδείκνυται στην κύηση και σε γυναίκες που μπορούν να τεκνοποιήσουν (βλέπε 4.3 και 4.4). Εάν κάποια γυναίκα μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να διακόψει τη λήψη της celecoxib.

Η celecoxib απεκκρίνεται στο γάλα αρουραίων κατά την περίοδο της γαλουχίας των νεαρών ζώων σε συγκεντρώσεις παραπλήσιες με αυτές του πλάσματος. Χορήγηση celecoxib σε ένα περιορισμένο αριθμό γυναικών που θηλάζουν έδειξε πολύ μικρή μεταφορά της celecoxib στο μητρικό γάλα. Γυναίκες που λαμβάνουν celecoxib δεν πρέπει να θηλάζουν.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Οι ασθενείς στους οποίους έχει προκληθεί ζάλη, ίλιγγος και υπνηλία, ενώ βρίσκονταν υπό θεραπεία με celecoxib, πρέπει να αποφεύγουν να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και κατατάσσονται με βάση την συχνότητά τους στον **Πίνακα 1**, αντικατοπτρίζοντας δεδομένα από τις ακόλουθες πηγές:

- Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα και ρευματοειδή αρθρίτιδα με συχνότητες εμφάνισης μεγαλύτερες από 0,01% και μεγαλύτερες από αυτές που είχαν αναφερθεί για το εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια 12 κλινικών μελετών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο και/ή δραστική ουσία, διάρκειας μέχρι 12 εβδομάδων

και σε ημερήσιες δόσεις celecoxib από 100 mg έως 800 mg. Σε πρόσθετες μελέτες χρησιμοποιώντας μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ ως συγκριτικά φάρμακα, περίπου 7400 ασθενείς με αρθρίτιδα λάμβαναν θεραπεία με celecoxib σε ημερήσιες δόσεις έως 800 mg, συμπεριλαμβανομένων περίπου 2300 ασθενών που λάμβαναν θεραπεία για 1 έτος ή και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη celecoxib σε αυτές τις πρόσθετες μελέτες συμφωνούσαν με αυτές που αναφέρονται στον **Πίνακα 1** για ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα και ρευματοειδή αρθρίτιδα.

- Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με συχνότητες εμφάνισης μεγαλύτερες από αυτές του εικονικού φαρμάκου, σε άτομα που λάμβαναν θεραπεία με celecoxib 400 mg ημερησίως, σε μακροχρόνιες μελέτες πρόληψης πολυποδίασης, διάρκειας μέχρι 3 ετών (τις μελέτες APC και PreSAP, βλέπε λήμμα 5.1, Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες: Καρδιαγγειακή Ασφάλεια – Μακροχρόνιες Μελέτες που περιλαμβάνουν ασθενείς με Σποραδική Αδενωματώδη Πολυποδίαση).
- Ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν αυθόρμητα κατά την παρακολούθηση του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία του στην αγορά, κατά τη διάρκεια περιόδου όπου εκτιμάται πως >70 εκατομμύρια ασθενείς λάμβαναν θεραπεία με celecoxib (διάφορες δόσεις, διάρκειες και ενδείξεις). Επειδή δεν αναφέρονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας του φαρμάκου και δεν συμπεριλαμβάνονται στη βάση δεδομένων ασφάλειας, η συχνότητα αυτών των αντιδράσεων δεν μπορεί να προσδιορισθεί με εγκυρότητα.

**Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες Ενέργειες από Κλινικές Δοκιμές της Celecoxib και από την Εμπειρία της Παρακολούθησης του φαρμάκου (Ορολογίες βάσει MedDRA) <sup>1,2</sup>**

<b>Συχνότητα Ανεπιθύμητων Ενεργειών</b>				
<b>Πολύ Συχνές</b> (≥ 1/10)	<b>Συχνές</b> (≥1/100 έως <1/10)	<b>Ασυνήθεις</b> (≥1/1000 έως <1/100)	<b>Σπάνιες</b> (≥1/10000 έως <1/1000)	<b>Άγνωστη Συχνότητα</b> (Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου) <sup>3</sup>
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>				
Παραρρινοκολπίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ουρολοίμωξη				
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>				
		Αναιμία	Λευκοπενία θρομβοπενία	Πανκυτταροπενία
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>				
Αλλεργία επιδεινωθείσα				Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, αναφυλακτική καταπληξία, αναφυλαξία
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>				
Υπερκαλιαιμία				
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>				
Αϋπνία		Άγχος, κατάθλιψη, κόπωση	Σύγχυση	Ψευδαισθήσεις
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>				
Ζάλη, υπερτονία		Παραισθησία, υπνηλία εγκεφαλικό έμφρακτο <sup>1</sup>	Αταξία, μεταβολή της γεύσης	Κεφαλαλγία, επιδεινωθείσα επιληψία, άσηπτη μηνιγγίτιδα, αγευσία, ανοσμία,



				θανατηφόρος ενδοκράνια αιμορραγία
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>		Θάμβος όρασης		Επιπεφυκίτιδα, αιμορραγία στον οφθαλμό, απόφραξη αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>		Εμβοές, υποακοΐα <sup>1</sup>		
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	Έμφραγμα του μυοκαρδίου <sup>1</sup>	Καρδιακή ανεπάρκεια, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία		Αρρυθμία
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	Υπέρταση <sup>1</sup>	Επιδεινωθείσα υπέρταση		Έξαψη, αγγειίτιδα
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>	Φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα βήχας, δύσπνοια <sup>1</sup>			Βρογχόσπασμος
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>	Κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία, μετεωρισμός, έμετος <sup>1</sup> , δυσφαγία <sup>1</sup>	Δυσκοιλιότητα, ερυγή, γαστρίτιδα, στοματίτιδα, επιδεινωθείσα φλεγμονή του γαστρεντερικού	Δωδεκαδακτυλική, γαστρική, οισοφαγική εξέλκωση, εξέλκωση εντέρου και παχέος εντέρου, εντερική διάτρηση, οισοφαγίτιδα, μέλαινα, παγκρεατίτιδα	Ναυτία, γαστρεντερική αιμορραγία, κολίτιδα/επιδεινωθείσα κολίτιδα
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>				

	Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, αυξημένα επίπεδα SGOT και SGPT	Αύξηση επιπέδων ηπατικών ενζύμων	Ηπατίτιδα, ίκτερος, ηπατική ανεπάρκεια
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>			
Εξάνθημα, κνησμός	Κνίδωση	Αλωπεκία, φωτοευαισθησία,	Εκχύμωση, πομφολυγώδες εξάνθημα αποφολιδωτική δερματίτιδα, πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, αγγειοοίδημα, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>			
	Επώδυνοι μυϊκοί σπασμοί του κάτω άκρου		Αρθραλγία, μυοσίτιδα
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>			
	Αυξημένη κρεατινίνη, αυξημένη BUN		Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, διάμεση νεφρίτιδα, υπονατρίαμια
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>			
			Διαταραχές εμμήνου ρύσης MAK
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>			
	Συμπτώματα ομοιάζοντα της γρίπης, περιφερικό οίδημα/κατακράτηση υγρών		

<sup>1</sup> Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε μελέτες πρόληψης πολυποδίασης, που αντιπροσώπευαν άτομα που λάμβαναν θεραπεία με celecoxib 400 mg ημερησίως, σε 2 κλινικές μελέτες διάρκειας μέχρι 3 ετών (τις μελέτες APC και PreSAP). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν παραπάνω για τις μελέτες πρόληψης πολυποδίασης είναι μόνο αυτές που έχουν προηγουμένως αναγνωριστεί από την παρακολούθηση του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία του στην αγορά ή έχουν συμβεί πιο συχνά από ότι στις μελέτες αρθρίτιδας.

<sup>2</sup> Επιπλέον, οι ακόλουθες προηγουμένως άγνωστες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε μελέτες πρόληψης πολυποδίασης, αντιπροσωπεύοντας άτομα που λάμβαναν θεραπεία με celecoxib 400 mg ημερησίως, σε 2 κλινικές μελέτες διάρκειας μέχρι 3 ετών (τις μελέτες APC και PreSAP). **Συχνές:** στηθάγχη, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, νεφρολιθίαση, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, καλοήγησ υπερπλασία του προστάτη, αύξηση βάρους. **Ασυνήθεις:** μόλυνση από ελικοβακτηρίδιο, έρπησ ζωστήρας, ερυσίπελας, βρογχοπνευμονία, λαβυρινθίτιδα, λοίμωξη των ούλων, λίπωμα, εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος, αιμορραγία του επιπεφυκότα, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, δυσφωνία, αιμορραγία αιμορροϊδών, συχνές κενώσεις, εξέλκωση του στόματος, αλλεργική δερματίτιδα, γάγγλιο, νυκτουρία, αιμορραγία του κόλπου, ευαισθησία μαστού, κάταγμα κάτω άκρου, αυξημένο νάτριο αίματος.

<sup>3</sup> Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν αυθόρμητα στην βάση δεδομένων παρακολούθησης της ασφάλειας, για μια περίοδο κατά την οποία εκτιμάται πως > 70 εκατομμύρια ασθενείς λάμβαναν θεραπεία με celecoxib (σε διάφορες δόσεις, διάρκειες και ενδείξεις). Ως αποτέλεσμα, οι συχνότητες αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν μπορούν να προσδιοριστούν με εγκυρότητα. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στον πληθυσμό μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, είναι μόνο αυτές που δεν έχουν αναφερθεί ήδη για τις μελέτες αρθρίτιδας και μελέτες πρόληψης πολυποδίασης.

Στα τελικά δεδομένα (επιβεβαιωμένα περιστατικά) από τις μελέτες APC και PreSAP σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με celecoxib 400 mg ημερησίως για διάρκεια μέχρι 3 ετών, (συνδυασμένα δεδομένα και από τις δύο μελέτες. Για αποτελέσματα από τις μεμονωμένες μελέτες, βλέπε λήμμα 5.1), η συχνότητα εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο κατά 7,6 επεισόδια στους 1000 ασθενείς (ασυνήθης) και δεν υπήρχε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικών επεισοδίων (χωρίς να διαχωρίζονται οι τύποι) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

## 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία για περιπτώσεις υπερδοσολογίας. Εφ' άπαξ δόσεις έως και 1200 mg και πολλαπλές δόσεις έως και 1200 mg δύο φορές ημερησίως έχουν χορηγηθεί σε υγιείς εθελοντές για διάστημα 9 ημερών, χωρίς να παρατηρηθούν κλινικώς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση πιθανής υπερδοσολογίας, πρέπει να εφαρμοσθεί η κατάλληλη ιατρική υποστηρικτική αγωγή π.χ. αποβολή του περιεχομένου του στομάχου, κλινική παρακολούθηση και εάν κριθεί απαραίτητο εφαρμογή συμπτωματικής αγωγής. Η αιμοκάθαρση πιθανώς δεν αποτελεί αποτελεσματική μέθοδο απομάκρυνσης του φαρμάκου λόγω της υψηλής δέσμευσής του με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη και αντιρρευματικά φάρμακα, ΜΣΑΦ, Κοξίμπες.  
Κωδικός ATC: M01AH01.

Η celecoxib αποτελεί έναν από του στόματος χορηγούμενο εκλεκτικό αναστολέα της κυκλοοξυγονάσης-2 (COX-2), στις κλινικές δόσεις (200-400 mg ημερησίως). Δεν έχει παρατηρηθεί στατιστικά σημαντική αναστολή της δράσης της COX-1 (που καθορίζεται από την αναστολή του σχηματισμού- *ex vivo*- της θρομβοξανής B<sub>2</sub> [TxB<sub>2</sub>]) σε αυτές τις δόσεις σε υγιείς εθελοντές.

Η κυκλοοξογονάση είναι υπεύθυνη για τη σύνθεση των προσταγλανδινών. Δύο ισομορφές, η COX-1 και η COX-2, έχουν προσδιορισθεί. Η COX-2 αποτελεί την ισομορφή του ενζύμου, για την οποία έχει αποδειχθεί ότι παράγεται επαγωγικά κατόπιν προφλεγμονωδών ερεθισμάτων και θεωρείται κυρίως υπεύθυνη για τη σύνθεση των προστανοειδών που διαμεσολαμβάνουν στην πρόκληση άλγους, φλεγμονής και πυρετού. Η COX-2 εμπλέκεται επίσης στην ωορρηξία, και την εμφύτευση του γονιμοποιηθέντος ωαρίου, στη σύγκλιση του αρτηριακού πόρου, στη ρύθμιση της νεφρικής λειτουργίας καθώς και στη ρύθμιση των λειτουργιών του κεντρικού νευρικού συστήματος (επαγωγή πυρετού, αίσθημα πόνου και γνωστική λειτουργία). Επίσης είναι πιθανόν να παίζει κάποιο ρόλο στη θεραπεία του έλκους. Η COX-2 έχει ανιχνευτεί στον ιστό που περιβάλλει τα γαστρικά έλκη στον άνθρωπο, ωστόσο δεν έχει εξακριβωθεί η σχέση της με την επούλωση του έλκους.

Η διαφορά στην αντιαιμοπεταλιακή δράση μεταξύ ορισμένων ΜΣΑΦ που αναστέλλουν την COX-1 και των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2, μπορεί να είναι κλινικής σημασίας σε ασθενείς με κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Οι εκλεκτικοί αναστολείς COX-2 μειώνουν το σχηματισμό της συστηματικής (και επομένως πιθανά ενδοθηλιακής) προστακυκλίνης, χωρίς να επηρεάζουν τη θρομβοξάνη των αιμοπεταλίων.

Η celecoxib αποτελεί μία φέρουσα διαρυλο-υποκαταστάτες πυραζόλη, χημικώς παρόμοια με άλλες μη-αρυλαμινο σουλφοναμίδες (π.χ. θειαζίδες, φουροσεμίδη), αλλά διαφέρει από τις αρυλαμινο σουλφοναμίδες (π.χ. σουλφαμεθοξαζόλη και άλλα αντιβιοτικά της ομάδας των σουλφοναμίδων).

Δοσοεξαρτώμενη επίδραση στο σχηματισμό TxB<sub>2</sub> έχει παρατηρηθεί μετά από υψηλές δόσεις celecoxib. Ωστόσο, σε μικρές μελέτες πολλαπλών δόσεων με 600 mg δύο φορές ημερησίως (τριπλάσια της μέγιστης συνιστώμενης δόσης) σε υγιή άτομα, η celecoxib δεν είχε επίδραση στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και στο χρόνο ροής σε σύγκριση προς το εικονικό φάρμακο.

Έχουν διενεργηθεί αρκετές κλινικές μελέτες, οι οποίες επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου στην οστεοαρθρίτιδα, στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Η celecoxib έχει αξιολογηθεί στην αντιμετώπιση της φλεγμονής και του πόνου στην οστεοαρθρίτιδα του γόνατος και του ισχίου, σε 4200 ασθενείς περίπου, κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων με δραστικό και εικονικό φάρμακο δοκιμών διάρκειας μέχρι 12 εβδομάδων. Αξιολογήθηκε επίσης στην αντιμετώπιση της φλεγμονής και του πόνου στη ρευματοειδή αρθρίτιδα σε 2100 ασθενείς περίπου, κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων με δραστικό και εικονικό φάρμακο δοκιμών διάρκειας μέχρι 24 εβδομάδων. Η celecoxib σε ημερήσιες δόσεις των 200-400 mg παρείχε ανακούφιση από τον πόνο μέσα σε 24 ώρες από τη χορήγησή της. Η celecoxib αξιολογήθηκε στη συμπτωματική θεραπεία της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας σε 896 ασθενείς κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών ελεγχόμενων με δραστικό και εικονικό φάρμακο διάρκειας μέχρι 12 εβδομάδες. Στις μελέτες αυτές η celecoxib, σε δόσεις των 100 mg δύο φορές την ημέρα, 200 mg άπαξ ημερησίως, 200 mg δύο φορές την ημέρα και 400 mg άπαξ ημερησίως, παρείχε σημαντική βελτίωση στον πόνο, την ενεργότητα της νόσου και την λειτουργικότητα των ασθενών με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

Σε 5 διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, διενεργήθηκαν προγραμματισμένες ενδοσκοπήσεις του ανωτέρου γαστρεντερικού συστήματος επί 4500 ασθενών περίπου που δεν παρουσίαζαν αρχική εξέλκωση. Οι δόσεις της celecoxib κυμαίνονταν από 50 mg έως 400 mg, χορηγούμενες δύο φορές την ημέρα. Σε ενδοσκοπικές μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων η celecoxib (100-800 mg ημερησίως) συσχετίστηκε με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο για γαστροδωδεκαδακτυλικά έλκη σε σύγκριση με τη ναπροξένη (1000 mg ημερησίως) και την ιβουπροφαίνη (2400 mg ημερησίως). Τα δεδομένα ήταν αντιφατικά σε σύγκριση με τη δικλοφαινάκη (150 mg/ημέρα). Σε δύο από τις μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων το ποσοστό των ασθενών με αποδεδειγμένα ενδοσκοπικά γαστροδωδεκαδακτυλικά έλκη, δεν ήταν σημαντικά διαφορετικό μεταξύ του εικονικού φαρμάκου και της celecoxib 200 και 400 mg 2 φορές ημερησίως.

Σε μια προοπτική μελέτη ασφάλειας μακράς διάρκειας (διάρκεια 6-15 μήνες, μελέτη CLASS),

5.800 ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα και 2.200 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έλαβαν 400 mg celecoxib, 2 φορές ημερησίως (4-πλάσια και 2-πλάσια της συνιστώμενης δόσης στην οστεοαρθρίτιδα και ρευματοειδή αρθρίτιδα αντίστοιχα), 800 mg ιβουπροφαίνης τρεις φορές ημερησίως, ή 75 mg δικλοφαινάκης δύο φορές ημερησίως (και οι δύο σε θεραπευτικές δόσεις). Στο 22% των εγγεγραμμένων ασθενών συγχορηγήθηκε χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος ( $\leq 325$  mg ημερησίως), κυρίως για καρδιαγγειακή προφύλαξη. Για το πρωτεύων τελικό σημείο δηλαδή τα επιπλεγμένα έλκη (οριζόμενα ως γαστρεντερική αιμορραγία, διάτρηση ή απόφραξη) η celecoxib δεν διέφερε σημαντικά ούτε από την ιβουπροφαίνη ούτε από τη δικλοφαινάκη. Επίσης για τη συνδυασμένη ομάδα των ΜΣΑΦ δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά, όσον αφορά τα επιπλεγμένα έλκη (σχετικός κίνδυνος 0,77, 95 % CI 0,41- 1,46, βασισμένο στη διάρκεια ολόκληρης της μελέτης). Για το συνδυασμένο τελικό σημείο δηλαδή τα επιπλεγμένα και συμπτωματικά έλκη, η συχνότητα εμφάνισης ήταν σημαντικά μειωμένη στην ομάδα της celecoxib σε σύγκριση με την ομάδα των ΜΣΑΦ, με σχετικό κίνδυνο 0,66, 95 % CI 0,45- 0,97 όχι όμως μεταξύ celecoxib και δικλοφαινάκης. Αυτοί οι ασθενείς στους οποίους συγχορηγήθηκε celecoxib και χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος εμφάνισαν επιπλεγμένα έλκη με συχνότητα 4 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με όσους έλαβαν μόνο celecoxib. Η συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικών μειώσεων στην αιμοσφαιρίνη ( $>2\text{g/dL}$ ), η οποία επιβεβαιώθηκε με επαναλαμβανόμενες εξετάσεις, ήταν σημαντικά μειωμένη σε ασθενείς που τους χορηγήθηκε celecoxib σε σύγκριση με τα ΜΣΑΦ, σχετικός κίνδυνος 0,29, 95 % CI 0,17- 0,48. Η σημαντικά μειωμένη συχνότητα εμφάνισης αυτού του γεγονότος με τη celecoxib διατηρήθηκε με ή χωρίς τη χρήση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

### **Καρδιαγγειακή Ασφάλεια - Μακροχρόνιες μελέτες που περιλαμβάνουν ασθενείς με Σποραδική Αδενωματούδη Πολυποδίαση**

Δύο μελέτες που περιλαμβάνουν ασθενείς με σποραδική αδενωματούδη πολυποδίαση διεξήχθησαν με τη celecoxib: η μελέτη APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) και η μελέτη PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). Στη μελέτη APC υπήρχε μία δοσοεξαρτώμενη αύξηση με τη celecoxib στο σύνθετο τελικό σημείο για τον καρδιαγγειακό θάνατο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (επιβεβαιωμένα περιστατικά) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, κατά τη διάρκεια 3 ετών θεραπείας. Η μελέτη PreSAP δεν έδειξε στατιστικά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για το ίδιο σύνθετο τελικό σημείο.

Στη μελέτη APC οι σχετικοί κίνδυνοι, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, για το σύνθετο τελικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (επιβεβαιωμένα περιστατικά) ήταν 3,4 (95% CI 1,4 – 8,5) με celecoxib 400 mg δύο φορές ημερησίως και 2,8 (95% CI 1,0-7,2) με celecoxib 200 mg δύο φορές ημερησίως. Η αθροιστική αναλογία για αυτό το σύνθετο τελικό σημείο, για χρονικό διάστημα πάνω από 3 χρόνια ήταν 3,0% (20/671 άτομα), και 2,5% (17/685 άτομα) αντίστοιχα, σε σύγκριση με 0,9 % (6/679 άτομα), για το εικονικό φάρμακο. Οι αυξήσεις για αμφοότερες τις δοσολογικές ομάδες της celecoxib έναντι του εικονικού φαρμάκου οφείλονταν κυρίως σε αυξημένη συχνότητα του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Στη μελέτη PreSAP ο σχετικός κίνδυνος, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, για αυτό το ίδιο σύνθετο τελικό σημείο (επιβεβαιωμένα περιστατικά) ήταν 1,2 (95% CI 0,6-2,4) με celecoxib 400 mg άπαξ ημερησίως. Η αθροιστική αναλογία για αυτό το σύνθετο τελικό σημείο για χρονικό διάστημα πάνω από 3 χρόνια ήταν 2,3 % (21/933 άτομα) και 1,9 % (12/628 άτομα) αντίστοιχα. Η συχνότητα του εμφράγματος του μυοκαρδίου (επιβεβαιωμένα περιστατικά) ήταν 1,0% (9/933 άτομα) με celecoxib 400 mg άπαξ ημερησίως και 0,6% (4/628 άτομα) με το εικονικό φάρμακο.

Δεδομένα από μία τρίτη μακροχρόνια μελέτη, την ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial), δεν έδειξαν σημαντικά αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο με τη celecoxib 200 mg δύο φορές ημερησίως, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ο σχετικός κίνδυνος για ένα ίδιο σύνθετο τελικό σημείο (καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν 1,14 (95 % CI 0,61- 2,12) με celecoxib 200 mg δύο φορές ημερησίως. Η συχνότητα του εμφράγματος μυοκαρδίου ήταν 1,1% (8/717 ασθενείς) με celecoxib 200 mg δύο φορές ημερησίως και 1,2% (13/1070) με το εικονικό φάρμακο.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η celecoxib απορροφάται καλώς, επιτυγχάνοντας κορυφαίες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μετά από περίπου 2-3 ώρες. Η λήψη των δόσεων μαζί με τροφή (γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπη) καθυστερεί την απορρόφηση περίπου κατά 1 ώρα.

Η celecoxib αποβάλλεται κυρίως με μεταβολισμό. Λιγότερο από το 1% της δόσης απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα. Η διαφοροποίηση έκθεσης στη celecoxib μεταξύ των ατόμων είναι περίπου στο 10πλάσιο. Η celecoxib παρουσιάζει φαρμακοκινητική ανεξάρτητη από τη δόση και το χρόνο, εντός των ορίων των θεραπευτικών δόσεων. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 97% στις θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα και το φάρμακο δεν συνδέεται εκλεκτικά με ερυθροκύτταρα. Η ημιπερίοδος ζωής της αποβολής είναι 8-12 ώρες. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μέσα στις 5 πρώτες ημέρες της θεραπείας. Η φαρμακολογική δράση οφείλεται στο μητρικό φάρμακο. Οι κύριοι μεταβολίτες που ανευρίσκονται στην κυκλοφορία δεν έχουν ανιχνεύσιμη ως προς την COX-1 ή COX-2 ανασταλτική δράση.

Ο μεταβολισμός της celecoxib διαμεσολαβείται κυρίως μέσω του κυτοχρώματος P450 2C9. Τρεις μεταβολίτες, μη δραστικοί, ως αναστολείς της COX-1 ή της COX-2, έχουν ανιχνευθεί στο ανθρώπινο πλάσμα, π.χ. μία πρωτοταγής αλκοόλη, το αντίστοιχο καρβοξυλικό οξύ και το συζευγμένο του γλυκουρονίδιο.

Η δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450 2C9 μειώνεται σε άτομα με γενετικό πολυμορφισμό που οδηγεί σε μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα, όπως στα άτομα που είναι ομόζυγα για τον πολυμορφισμό του CYP2C9\*3.

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη που χορηγήθηκαν 200 mg celecoxib άπαξ ημερησίως σε υγιείς εθελοντές με γονότυπο είτε CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3 ή CYP2C9\*3/\*3 οι διάμεσες  $C_{max}$  και AUC 0-24 της celecoxib, την ημέρα 7, ήταν κατά προσέγγιση 4πλάσιες και 7πλάσιες αντίστοιχα, σε άτομα με γονότυπο CYP2C9\*3/\*3 σε σύγκριση με τους άλλους γονοτύπους. Σε τρεις μεμονωμένες μελέτες με εφάπαξ δόση, που συμπεριελάμβαναν 5 άτομα με γονοτύπους CYP2C9\*3/\*3, η χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης αύξησε την AUC 0-24 κατά προσέγγιση 3 φορές σε σύγκριση με τα άτομα που έχουν φυσιολογικό μεταβολισμό. Εκτιμάται ότι η συχνότητα του ομόζυγου \*3/\*3 γονότυπου είναι 0,3-1,0 % σε διαφορετικές εθνικές ομάδες.

Σε ασθενείς που είναι γνωστό ή πιθανολογείται ότι έχουν ανεπαρκή μεταβολισμό στο CYP2C9 με βάση το προηγούμενο ιστορικό/εμπειρία με άλλα υποσπρώματα του CYP2C9, η celecoxib θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή (βλέπε λήμμα 4.2).

Δεν έχουν βρεθεί κλινικά σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της celecoxib μεταξύ Αφρο-αμερικανών και Καυκάσιων.

Οι συγκεντρώσεις της celecoxib στο πλάσμα είναι περίπου 100% αυξημένες σε ηλικιωμένες γυναίκες (>65 ετών).

Ασθενείς με ήπιας βαρύτητας ηπατική ανεπάρκεια παρουσίασαν μία μέση ποσοστιαία αύξηση της  $C_{max}$  και της AUC της celecoxib ίση με 53% και 26% αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Οι αντίστοιχες τιμές σε άτομα με μέτριας βαρύτητας ηπατική ανεπάρκεια ήταν 41% και 146% αντίστοιχα. Η ικανότητα μεταβολισμού του φαρμάκου από ασθενείς με ήπιας έως μέτριας βαρύτητας ηπατική ανεπάρκεια συσχετιζόνταν καλύτερα με τις τιμές της λευκωματίνης του ορού τους. Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει με το ήμισυ της συνιστώμενης δόσης σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας ηπατική ανεπάρκεια (λευκωματίνη ορού 25-35 g/l). Δεν έχει μελετηθεί ο μεταβολισμός του φαρμάκου σε ασθενείς με βαριάς μορφής ηπατική ανεπάρκεια (λευκωματίνη ορού <25 g/l), κατά συνέπεια η celecoxib αντενδείκνυται σε αυτή την ομάδα των ασθενών.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη celecoxib σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η φαρμακοκινητική της celecoxib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, αλλά είναι

απίθανο να παρουσιάζει αξιόλογη μεταβολή στους ασθενείς αυτούς. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια. Η χρήση του φαρμάκου αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριάς μορφής νεφρική ανεπάρκεια.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Συνήθεις μελέτες εμβρυοτοξικότητας απεκάλυψαν την εμφάνιση δόσοεξαρτώμενων συμβαμάτων διαφραγματοκήλης σε έμβρυα αρουραίων και δυσπλασίες του καρδιαγγειακού συστήματος σε έμβρυα κουνελιών μετά από συστηματικές εκθέσεις στο ελεύθερο κλάσμα του φαρμάκου στο πλάσμα, σε δόσεις περίπου 5 φορές υψηλότερες (αρουραίοι) ή 3 φορές υψηλότερες (κουνέλια) από εκείνες που επιτυγχάνονται μετά τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση επί του ανθρώπου (400 mg). Διαφραγματοκήλη παρατηρήθηκε επίσης σε μία μελέτη τοξικότητας κατά τη διάρκεια της περιγεννητικής περιόδου σε αρουραίους, που περιελάμβανε και έκθεση στο φάρμακο κατά την περίοδο της οργανογένεσης. Στην τελευταία αυτή μελέτη, τα όρια της χαμηλότερης συστηματικής έκθεσης προς το φάρμακο, κατά την οποία παρουσιάστηκε η παραπάνω ανωμαλία σε ένα μόνο πειραματόζωο, αντιστοιχούν σε επίπεδα 3 φορές μεγαλύτερα της μέγιστης συνιστώμενης ημερήσιας δόσης επί του ανθρώπου.

Στα πειραματόζωα, η έκθεση στη celecoxib κατά την αρχική περίοδο ανάπτυξης του εμβρύου, είχε ως αποτέλεσμα την απώλεια αυτού κατά την προ και την μετά την εμφύτευση περίοδο. Οι επιδράσεις αυτές είναι αναμενόμενες μετά την αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών.

Η celecoxib απεκκρίνεται στο γάλα αρουραίων. Σε μία περιγεννητική μελέτη σε αρουραίους παρατηρήθηκε τοξικότητα επί των νεαρών ζώων.

Με βάση συμβατικές μελέτες, γονοτοξικότητας ή καρκινογένεσης, προκύπτει ότι δεν υπάρχει κανένας ειδικός κίνδυνος για τον άνθρωπο εκτός όσων αναφέρθηκαν σε άλλα λήμματα της Π.Χ.Π. Σε μια μελέτη τοξικότητας διάρκειας 2 ετών, παρατηρήθηκε αύξηση της μη επινεφριδικής θρόμβωσης σε αρσενικούς αρουραίους σε υψηλές δόσεις.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Τα καψάκια των 100 mg περιέχουν: lactose monohydrate, sodium lauryl sulphate, povidone K30, croscarmellose sodium, magnesium stearate. Το περίβλημα των καψακίων περιέχει: gelatin, titanium dioxide E171. Το μελάνι περιέχει: indigotine E132, shellac, propylene glycol.

Τα καψάκια των 200 mg περιέχουν: lactose monohydrate, sodium lauryl sulphate, povidone K30, croscarmellose sodium, magnesium stearate. Το περίβλημα των καψακίων περιέχει: gelatin, titanium dioxide E171. Το μελάνι περιέχει iron oxide E172, shellac, propylene glycol.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Καμία γνωστή.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 30°C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Διαφανή ή γαλακτόχροα PVC blisters ή blisters αλουμινίου ψυχρής διαμόρφωσης. Συσκευασία

των 2, 5, 6, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 10x10, 10x30, 10x50, 1x50 δοσολογικές μονάδες, 1x100 δοσολογικές μονάδες, 5x(10x10).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Οδηγίες χρήσης, χειρισμού και απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

PFIZER HELLAS ΑΕ,  
Λ. Μεσογείων 243,  
154 51 Ν. Ψυχικό  
Τηλ.: 210 6785800

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

100 mg: 61098/09-09-2010

200 mg: 61100/09-09-2010

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 29-06-00

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 09-09-2010

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

09-09-2010