

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Селебрекс 100 mg капсули, твърди  
Celebrex 100 mg capsules, hard  
Селебрекс 200 mg капсули, твърди  
Celebrex 200 mg capsules, hard

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	5709-5710 / 08.09.2009
Одобрено:	40 / 08.07.09

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 100 mg или 200 mg селекоксиб (*celecoxib*).  
Селебрекс капсули съдържат лактоза (всяка капсула съдържа съответно 149,7 mg или 49,8 mg лактоза монохидрат; вж. точка 4.4.).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда.  
Непрозрачни, бели, с две сини ивици с обозначение 7767 и 100 (Селебрекс 100 mg).  
Непрозрачни, бели с две златни ивици с обозначение 7767 и 200 (Селебрекс 200 mg).

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на остеоартрит, ревматоиден артрит и анкилозираш спондилит.

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

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

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

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

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

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



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

СЕЛЕБРЕКС 100 mg; 200 mg капсули, твърди / CELEBREX 100 mg; 200 mg capsules

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

Максималната препоръчвана дневна доза е 400 mg при всички показания.

Селебрекс може да бъде приеман с или без храна.

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

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

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

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

*Лоши CYP2C9 метаболитатори:* Пациенти, за които е известно или се очаква да бъдат лоши CYP2C9 метаболитатори въз основа на определяне на генотипа или анамнеза/предишен опит с други CYP2C9 субстрати, трябва да приемат селекоксиб 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 препоръчвана доза (вж. точка 5.2).

### 4.3 Противопоказания

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

Известна свръхчувствителност към сулфонамиди.

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

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

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

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

Пациенти с креатининов клирънс <30 ml/мин.

Възпалително чревно заболяване.

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



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

СЕЛЕБРЕКС 100 mg; 200 mg капсули, твърди / CELEBREX 100 mg; 200 mg capsules

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

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

Едновременната употреба на селекоксиб и не-аспиринови НСПВС трябва да се избягва.

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

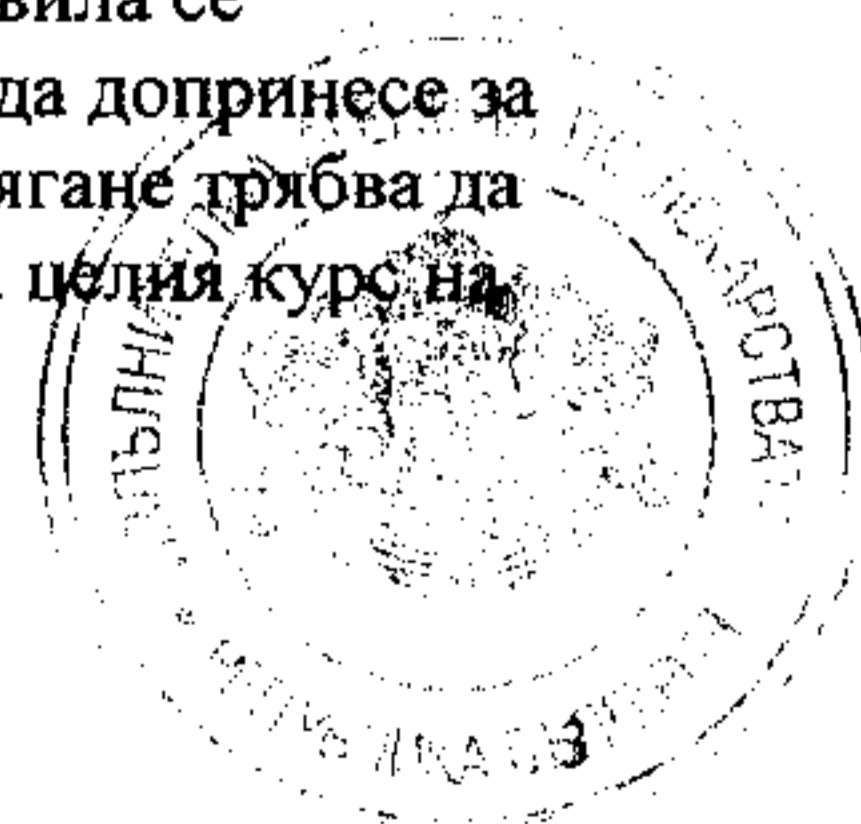
Тъй като сърдечно-съдовите рискове на селекоксиб може да нарастват с дозата и продължителността на експозиция, трябва да се използват най-кратката продължителност на лечение и най-ниската ефективна дневна доза. Нуждите на пациента от облекчаване на симптоматиката и отговорът към лечението трябва да бъдат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

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

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

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

Както всички НСПВС, селекоксиб може да доведе до възникването на новопоявила се хипертония или влошаване на вече съществуваща такава, всяка от които може да допринесе за увеличаване на броя на сърдечно-съдовите събития. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява стриктно при започване на терапия със селекоксиб и по време на целия курс на лечение.



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

СЕЛЕБРЕКС 100 mg; 200 mg капсули, твърди / CELEBREX 100 mg; 200 mg capsules

Компрометираната бъбречна или чернодробна функция и особено сърдечната дисфункция са по-вероятни при лица в напреднала възраст, поради което при тях трябва да бъде упражняван съответен медицински контрол.

НСПВС, включително селекоксиб, могат да причинят бъбречна токсичност. Клинични проучвания със селекоксиб показаха бъбречни ефекти, подобни на тези, наблюдавани при използване на други НСПВС. Пациенти, изложени на по-голям риск от бъбречна токсичност са онези с нарушена бъбречна функция, сърдечна недостатъчност, чернодробна дисфункция и пациенти в старческа възраст. Такива пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечение със селекоксиб.

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 със селекоксиб. Сред случаите, в които е съобщено време на възникване, повечето остри нежелани чернодробни реакции са развити в рамките на един месец след започване на лечение със селекоксиб (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 със селекоксиб.

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

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

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

Селекоксиб може да замаскира фебрилитет или други прояви на възпаление.

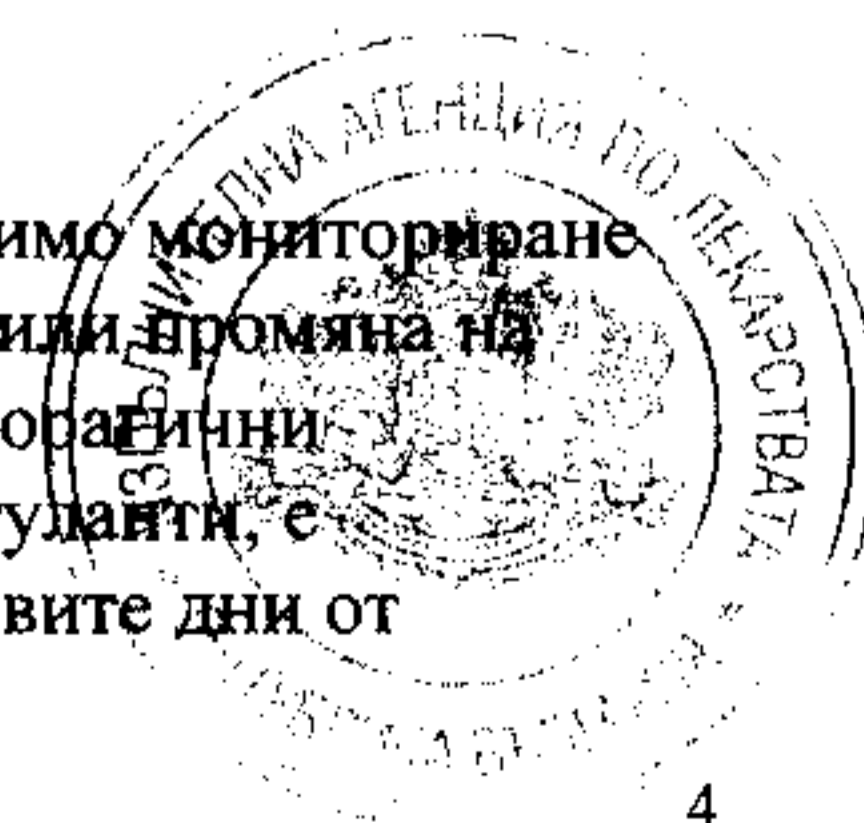
При пациенти на съпътстващо лечение с варфарин са били наблюдавани сериозни кръвоизливи. Необходимо е повишено внимание при комбиниране на селекоксиб с варфарин и други перорални антикоагуланти (вж. точка 4.5).

Селебрекс 100 mg и 200 mg капсули съдържа лактоза (съответно 149,7 mg и 49,8 mg). Пациенти с редките наследствени проблеми като галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да вземат това лекарство.

### 4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

#### Фармакодинамични взаимодействия

При пациенти, получаващи варфарин или други антикоагуланти, е необходимо мониториране на антикоагулантната активност, особено през първите дни след започване или промяна на дозата на селекоксиб, тъй като при тези пациенти има повишен риск от хеморагични усложнения. Следователно, при пациенти, получаващи перорални антикоагуланти, е необходимо често изследване на протромбиновото време, особено през първите дни от



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

СЕЛЕБРЕКС 100 mg; 200 mg капсули, твърди / CELEBREX 100 mg; 200 mg capsules

започване на лечението със селекоксиб или промяна в дозата на селекоксиб (вж. точка 4.4). Съобщава се за хеморагични инциденти, свързани с удължаване на протромбиновото време предимно при пациенти в напреднала възраст, получаващи селекоксиб едновременно с варфарин, някои от които фатални.

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

В 28-дневно клинично проучване при пациенти с лизиноприл-контролирана хипертония I и II степен, лечението със селекоксиб 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 със селекоксиб 200 mg два пъти дневно, се приема, 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.

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

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

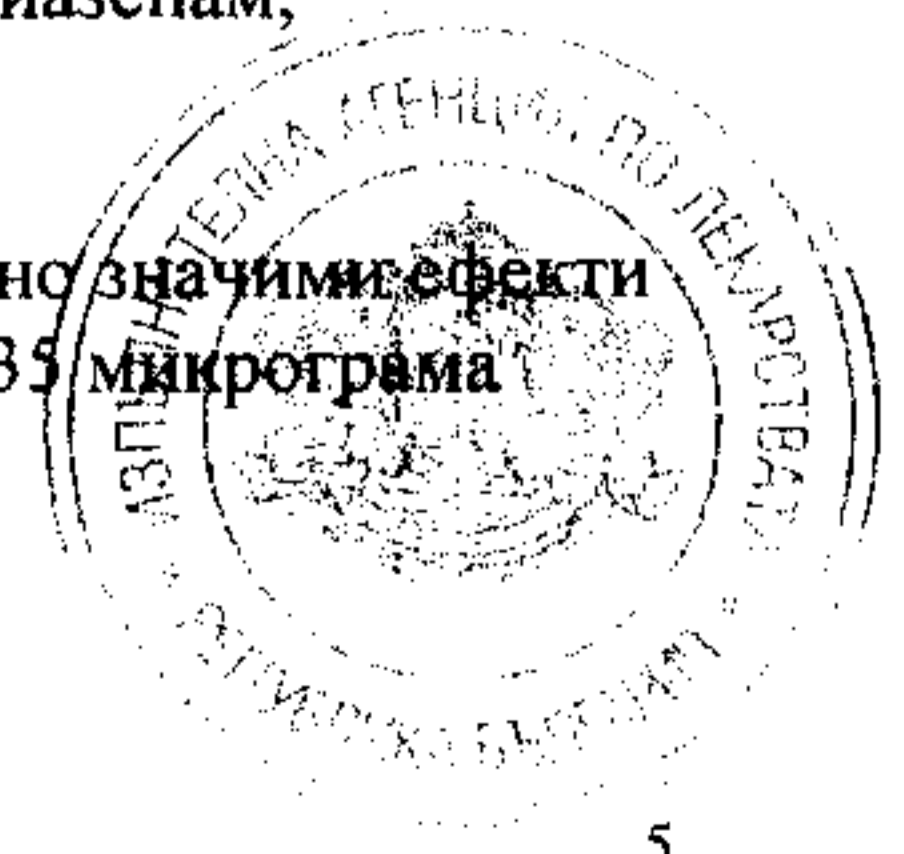
### Фармакокинетични взаимодействия

#### Ефекти на селекоксиб върху други лекарства

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

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

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



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

СЕЛЕБРЕКС 100 mg; 200 mg капсули, твърди / CELEBREX 100 mg; 200 mg capsules

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

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

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

### *Ефекти на други лекарства върху селекоксиб*

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

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

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

### **4.6 Бременност и кърмене**

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

Селекоксиб се екскретира в млякото на кърмещи плъхове в концентрации, подобни на тези в плазмата. Приемът на селекоксиб при малък брой кърмещи жени е показал много ниски концентрации на селекоксиб в кърмата. Жени, вземащи селекоксиб, не трябва да кърмят.

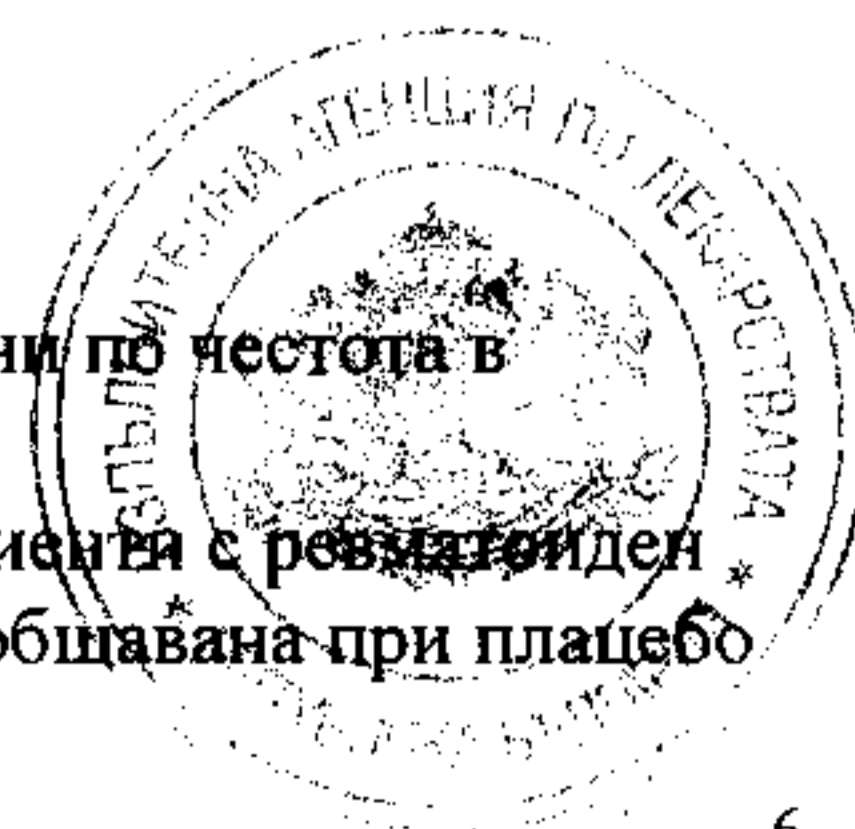
### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Нежеланите реакции са изброени по системно-органи 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



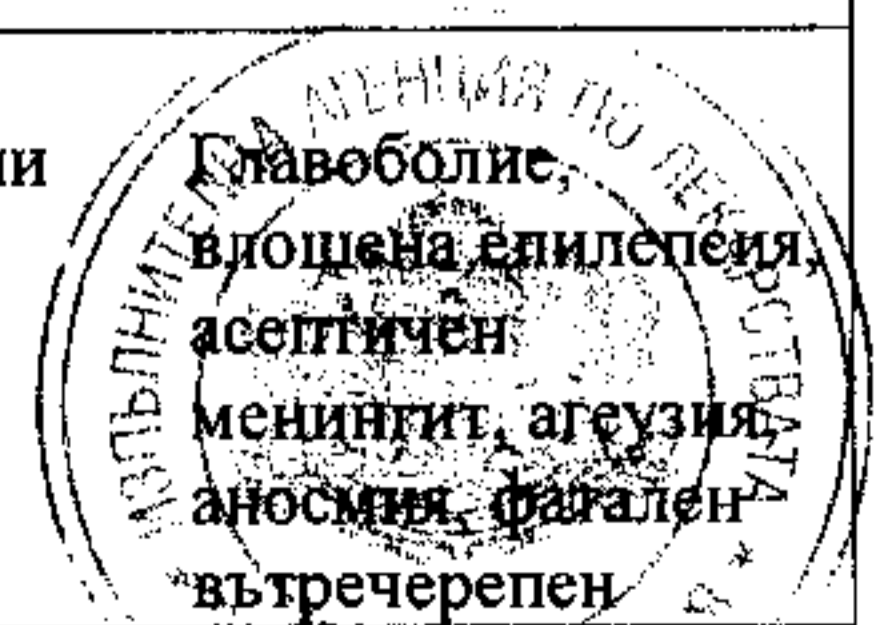
## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

СЕЛЕБРЕКС 100 mg; 200 mg капсули, твърди / CELEBREX 100 mg; 200 mg capsules

по време на 12 плацебо и/или активно-контролирани клинични проучвания с продължителност до 12 седмици, при дневни дози селекоксиб от 100 mg до 800 mg. В допълнителни проучвания с неселективни НСПВС като сравнително лекарство, приблизително 7400 пациенти с артрит са били лекувани със селекоксиб в дневни дози до 800 mg, включително приблизително 2300 пациенти лекувани за период от 1 година или повече. Нежеланите реакции наблюдавани при лечение със селекоксиб в тези допълнителни проучвания, отговарят на тези, при пациенти с остеоартрит и ревматоиден артрит, изброени в Таблица 1.

- Нежелани реакции, докладвани с честота на по-голяма от тази при плацебо за участници лекувани със селекоксиб 400 mg дневно в проучвания за дългосрочна превенция на полипите с продължителност до 3 години (APC и PreSAP проучванията; вж. точка 5.1, Фармакодинамични свойства: Сърдечно-съдова безопасност – Дългосрочни проучвания включващи участници със спорадични аденоматозни полипи).
- Нежелани лекарствени реакции от пост-маркетингово проследяване, докладвани като спонтанни съобщения за период, в който приблизително >70 милиона пациента са лекувани със селекоксиб (различни дози, продължителност и показания). Тъй като не всички нежелани лекарствени реакции са докладвани до притежателя на разрешението за употреба и включени в базата данни за безопасност, честотата на тези реакции не може да бъде достоверно определена.

Таблица 1.	Нежелани лекарствени реакции в клинични проучвания със селекоксиб и пост-маркетингово наблюдение (предпочитани термини по MedDRA) <sup>1,2</sup>			
<b>Честота на нежеланата лекарствена реакция</b>				
Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 to <1/10)	Нечести (≥1/1000 to <1/100)	Редки (≥1/10,000 to <1/1000)	Неизвестна честота (Пост-маркетингово наблюдение) <sup>3</sup>
<b>Инфекции и инфестации</b>				
	Синуит, инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища			
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>				
	Анемия		Левкопения, тромбоцитопения	Панцитопения
<b>Нарушения на имунната система</b>				
	Влошена алергия			Сериозни алергични реакции, анафилактичен шок анафилаксия
<b>Психични нарушения</b>				
	Безсъние	Тревожност, депресия, уморяемост	Объркване	Халюцинации
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>				
	Хиперкалиемия			
<b>Нарушения на нервната система</b>				
	Замайване, хипертония	Парестезии, сънливост, мозъчен инфаркт <sup>1</sup>	Атаксия, промени във вкуса	Главоболіе, влошена епилепсия, асептичен менингит, агеузия, аносмия, фарален вътречерепен



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

СЕЛЕБРЕКС 100 mg; 200 mg капсули, твърди / CELEBREX 100 mg; 200 mg capsules

			кръвоизлив
<b>Нарушения на очите</b>		Замъглено виждане	Конюктивит, кръвоизлив в окото, ретинална артериална или венозна оклузия
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>		Шум в ушите, хипакузис <sup>1</sup>	
<b>Сърдечни нарушения</b>	Миокарден инфаркт <sup>1</sup>	Сърдечна недостатъчност, палпитации, тахикардия	Аритмия
<b>Съдови нарушения</b> Хипертензия <sup>1</sup>		Влошена хипертония	Зачервявания, васкулит
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Фарингит, ринит, кашлица, диспнея <sup>1</sup>		Бронхоспазъм
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Болка в корема, диария, диспепсия, флатуленция, повръщане <sup>1</sup> , дисфагия <sup>1</sup>	Запек, оригване, гастрит, стоматит, влошаване на стомашно-чревно възпаление	Дуоденална, гастро-езофагеална, тънкочревна и дебелочревна язва; тънкочревна перфорация; езофагит; мелена; панкреатит
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>		Абнормна чернодробна функция, повишени СГОТ и СГПТ	Увеличение на чернодробните ензими
			Чернодробна недостатъчност (понякога фатална или изискваща чернодробна трансплантация), остра недостатъчност (понякога с фатален изход), чернодробна некроза, жълтеница
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			
	Обрив, сърбеж	Уртикария	Алоpecia, фоточувствителност
			Екхимози, булезен обрив, екфолиативен дерматит, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, ангиоедем, остра генерализирана екзантемна пустулоза
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			
		Крампи на долните крайници	Артралгия, миозит



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

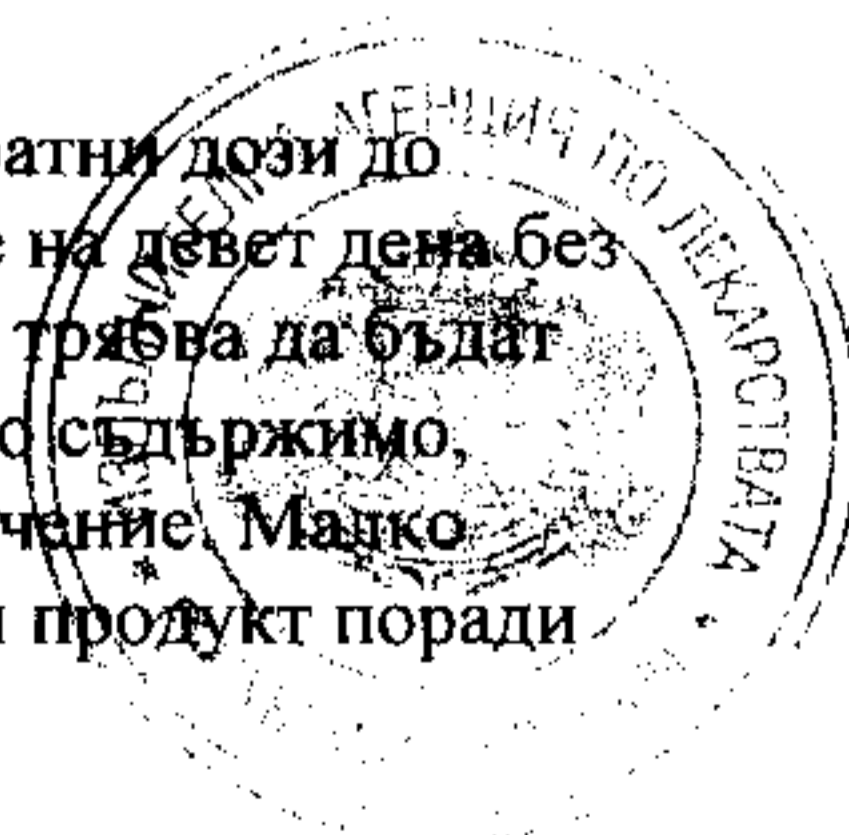
СЕЛЕБРЕКС 100 mg; 200 mg капсули, твърди / CELEBREX 100 mg; 200 mg capsules

<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>		
	Увеличение на креатенина, увеличение на уреята	Остра бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит, хипонатриемия
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>		
		Неуточнено менструално нарушение
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>		
	Грипоподобни симптоми, периферни отоци/задръжка на течности	
<p><sup>1</sup> Нежелани лекарствени реакции, които са настъпили в проучвания за превенция на полипи, представляващи участници, лекувани със селекоксиб 400 mg дневно в 2 клинични проучвания с продължителност до 3 години (APC и PreSAP проучванията). Нежеланите лекарствени реакции изброени по-горе за проучванията за профилактика на полипи са тези, които по-рано са оценени в проследяване на пост-маркетинговия опит или настъпват по-често, отколкото в проучвания за артрит.</p> <p><sup>2</sup> В допълнение, следните <i>неизвестни по-рано</i> нежелани реакции са настъпили в проучвания за превенция на полипи, представляващи лекувани със селекоксиб 400 mg дневно в 2 клинични проучвания с продължителност до 3 години (APC и PreSAP проучванията):  <b>Чести:</b> стенокардия, синдром на раздразненото черво, нефролитиаза, увеличени нива на креатинин в кръвта, доброкачествена простатна хиперплазия, увеличено тегло. <b>Нечести:</b> хеликобактер инфекция, херпес зостер, еризипел, бронхопневмония, лабиринтит, инфекция на венците, липома, плаващи частици в стъкловидното тяло, кръвоизлив на конюнктивата, дълбока венозна тромбоза, дисфония, кървене от хемороиди, увеличена чревна перисталтика, улцерации в устната кухина, алергичен дерматит, ганглион, никтурия, вагинално кървене, увеличена чувствителност на гърди, счупване на долен крайник, увеличени кръвни нива на натрий.</p> <p><sup>3</sup> Нежелани лекарствени реакции, докладвани като спонтанни съобщения до базата данни за проследяване на лекарствената безопасност, за период, в който приблизително &gt;70 милиона пациенти са се лекували със селекоксиб (различни дози, продължителност и показания). В резултат на това, честотата на тези реакции не може да бъде достоверно определена. Нежеланите лекарствени реакции изброени от пост-маркетинговото проследяване са само онези, които не са вече изброени по време на проучванията при артрит или проучванията при превенция на полипите.</p>		

В окончателните данни (оценени) от APC и PreSAP проучванията при пациенти, лекувани със селекоксиб 400 mg дневно за период до 3 години (обединени данни от двете проучвания; вж. точка 5.1 за резултатите от отделните проучвания), по-високата честота спрямо плацебо за миокарден инфаркт е била 7,6 събития на 1000 пациента (нечести) и 5 няма по-висока стойност за инсулт (видовете не са определени) спрямо плацебо.

### 4.9 Предозиране

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



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

СЕЛЕБРЕКС 100 mg; 200 mg капсули, твърди / CELEBREX 100 mg; 200 mg capsules

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Нестероидни противовъзпалителни и антиревматични средства, НСПВС, Коксиби  
АТС код: M01AH01.

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

Циклооксигеназата е отговорна за образуването на простагландини. Идентифицирани са две изоформи, COX-1 и COX-2. COX-2 е изоформата на ензима, за която е доказано, че се индуцира 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, възприемчивост 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 човек, но отношението ѝ към заздравяването на язвите не е уточнено.

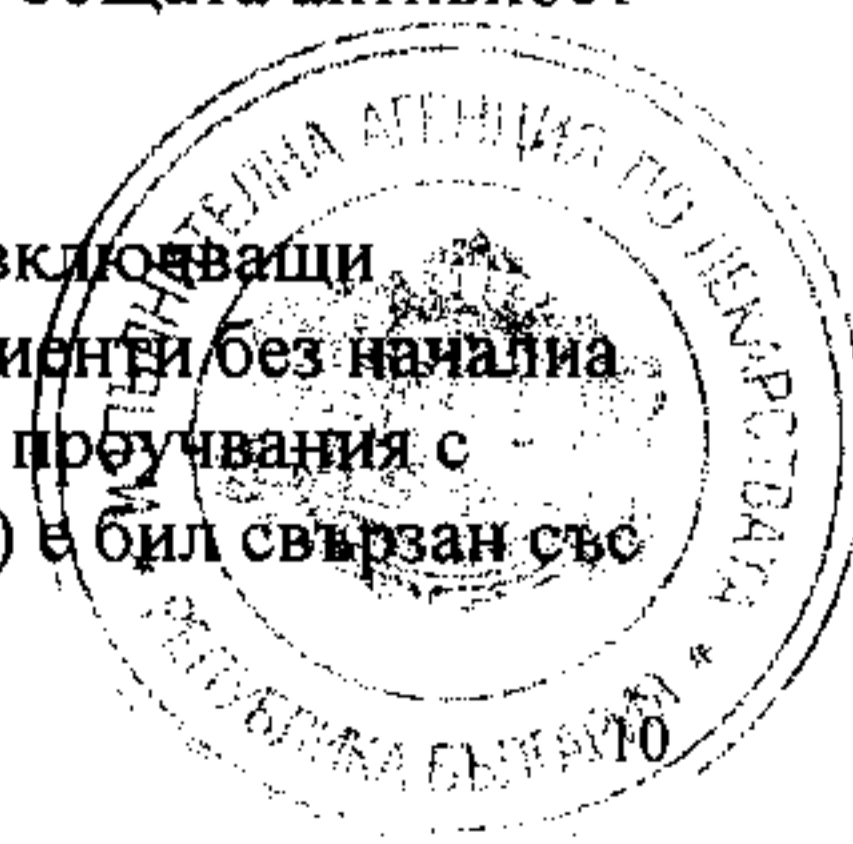
Разликата в антиагрегантната активност между някои COX-1 инхибиращи НСПВС и селективните COX-2 инхибитори може да е от клинично значение при пациенти с повишен риск от тромбоемболични реакции. Селективните COX-2 инхибитори намаляват образуването на системен (и по тази причина, вероятно, ендотелен) простагландин,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

Селекоксиб представлява диарил-заместен пиразол, химически сходен с други не-ариламинови сулфонамиди (напр., тиазиди, фуросемид), но се различава от ариламиновите сулфонамиди (напр., сулфаметоксизол и други сулфонамидни антибиотици).

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

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

Проведени са пет рандомизирани, двойно-слепи контролирани проучвания, включващи планова горна гастроинтестинална ендоскопия при приблизително 4 500 пациенти без начална улцерация (дозировка на селекоксиб от 50 mg до 400 mg два пъти дневно). В проучвания с ендоскопия с 12-седмична продължителност селекоксиб (100-800 mg дневно) е бил свързан със



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

СЕЛЕБРЕКС 100 mg; 200 mg капсули, твърди / CELEBREX 100 mg; 200 mg capsules

значимо по-нисък риск от гастродуоденални язви отколкото напроксен (1 000 mg дневно) и ибупрофен (2400 mg дневно). Сравнителните проучвания спрямо диклофенак (150 mg дневно) са противоречиви. При две от 12-седмичните проучвания процентът пациенти с ендоскопски данни за гастродуоденална улцерация не показва статистически значима разлика между групите, лекувани с плацебо, и тези, лекувани със селекоксиб 200 mg два пъти дневно и 400 mg два пъти дневно.

В проспективно дългосрочно проучване за безопасността (проучването CLASS, продължителност от 6 до 15 месеца) 5 800 пациенти с ОА и 2 200 пациенти с РА са получавали селекоксиб 400 mg два пъти дневно (съответно 4 и 2 пъти по-голяма от препоръчаната при ОА и РА доза), ибупрофен 800 mg три пъти дневно или диклофенак 75mg два пъти дневно (терапевтични дози за последните два продукта). Двадесет и два процента от включените пациенти са вземали едновременно ниска доза ацетилсалицилова киселина ( $\leq 325$  mg/ден), главно за сърдечно-съдова профилактика. По отношение на първичната крайна цел усложнени язви (определен като гастроинтестинален кръвоизлив, перфорация или обструкция) селекоксиб не е бил сигнификантно по-различен от ибупрофен или диклофенак, взети поотделно. И за комбинираната група НСПВС не е имало статистически значима разлика за усложнените язви (относителен риск 0,77, 95% CI 0,41-1,46 на базата на целия период на проучване). По отношение на комбинираната крайна цел усложнени и симптоматични язви, честотата е била сигнификантно по-ниска в групата пациенти, лекувани със селекоксиб, отколкото при тези, лекувани с НСПВС, относителен риск 0,66, 95% CI 0,45-0,97, но не и между селекоксиб и диклофенак. Пациентите на селекоксиб и ниски дози ацетилсалицилова киселина са имали 4 пъти по-висока честота на усложнени язви в сравнение с тези на монотерапия със селекоксиб. Честотата на клинично значимите понижения на хемоглобина ( $>2$  g/dl), потвърдени с повторно изследване, е била сигнификантно по-ниска при пациенти на селекоксиб в сравнение с групата на НСПВС, относителен риск 0,29, 95% CI 0,17-0,48. Честотата на това усложнение при лечение със селекоксиб е била сигнификантно по-ниска независимо от това дали пациентите са вземали или не и ацетилсалицилова киселина.

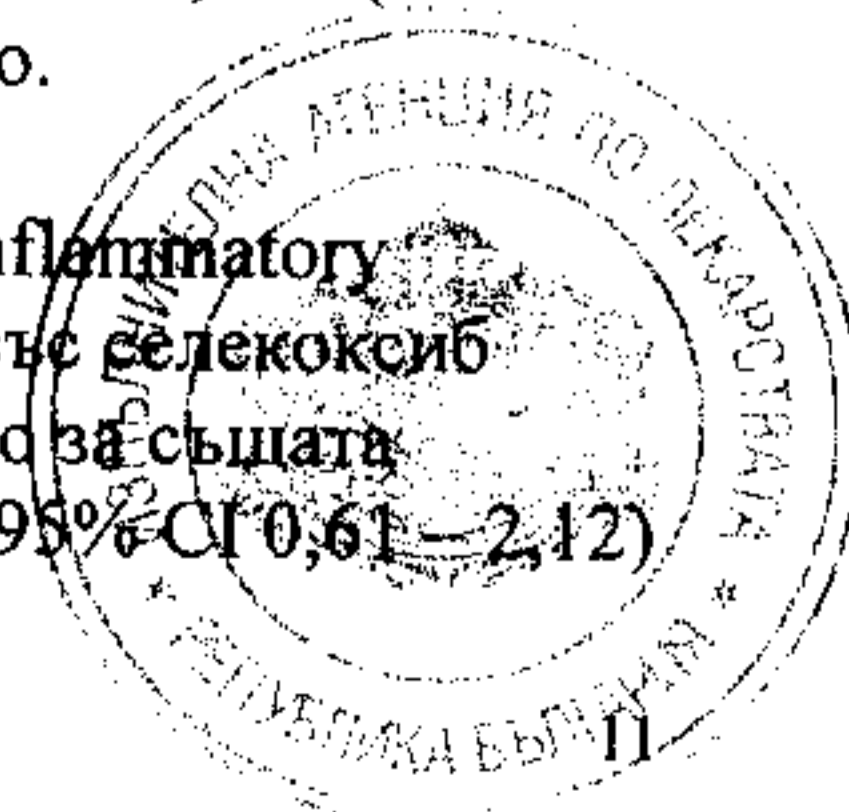
### **Сърдечно-съдова безопасност – Дългосрочни проучвания при пациенти със спорадични аденоматозни полипи**

Проведени са две проучвания със селекоксиб при пациенти със спорадични аденоматозни полипи, а именно APC проучването (Adenoma Prevention with Celecoxib) и PreSAP проучването (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). В проучването APC имаше дозо-зависимо увеличение в комбинираната крайна цел, включваща сърдечно-съдова смърт, миокарден инфаркт или инсулт при селекоксиб сравнен с плацебо за 3-годишно лечение. PreSAP проучването не показва статистически значим увеличен риск за същата комбинирана крайна цел.

В проучването APC, относителните рискове спрямо плацебо за комбинирана крайна цел, включваща сърдечно-съдова смърт, миокарден инфаркт или инсулт, са били 3,4 (95% CI 1,4 – 8,5) със селекоксиб 400 mg два пъти дневно и 2,8 (95% CI 1,1 – 7,2) със селекоксиб 200 mg два пъти дневно. Кумулативната стойност на тази комбинирана крайна цел за 3 години е била 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 селекоксиб спрямо плацебо са се дължали главно на увеличената честота на миокарден инфаркт.

В проучването PreSAP, относителният риск спрямо плацебо за същата комбинирана крайна цел е бил 1,2 (95% CI 0,6 – 2,4) със селекоксиб 400 mg дневно спрямо плацебо. Кумулативната честота на тази комбинирана крайна цел за 3 години е била 2,3% (21/933 участници) и 1,9% (12/628 участници) съответно. Честотата на миокарден инфаркт (оценена) е била 1,0% (9/933 участници) със селекоксиб 400 mg 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 сърдечно-съдовия риск със селекоксиб 200 mg два пъти дневно спрямо плацебо. Относителният риск спрямо плацебо за същата комбинирана крайна точка (сърдечно-съдова смърт, МИ, инсулт) е бил 1,14 (95% CI 0,61 – 2,12)



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

СЕЛЕБРЕКС 100 mg; 200 mg капсули, твърди / CELEBREX 100 mg; 200 mg capsules

със селекоксиб 200 mg два пъти дневно. Честотата на миокардния инфаркт е била 1,1% (8/717 пациенти) със селекоксиб 200 mg два пъти дневно и 1,2% (13/1070 пациенти) с плацебо.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

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

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

Метаболизмът на селекоксиб 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 полиморфизм индивиди.

Във фармакокинетично проучване на селекоксиб 200 mg, приеман веднъж дневно, при здрави доброволци със следните генотипи CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3 или CYP2C9\*3/\*3, средната  $C_{max}$  и AUC за 24 часа на селекоксиб на ден 7 е била приблизително съответно 4 пъти и 7 пъти увеличена, при индивиди с генотип CYP2C9\*3/\*3 спрямо другите генотипи. В три отделни проучвания с единична 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 метаболитори. Установено е, че честотата на хомозиготния \*3/\*3 генотип е 0,3-1,0% сред различни етнически групи.

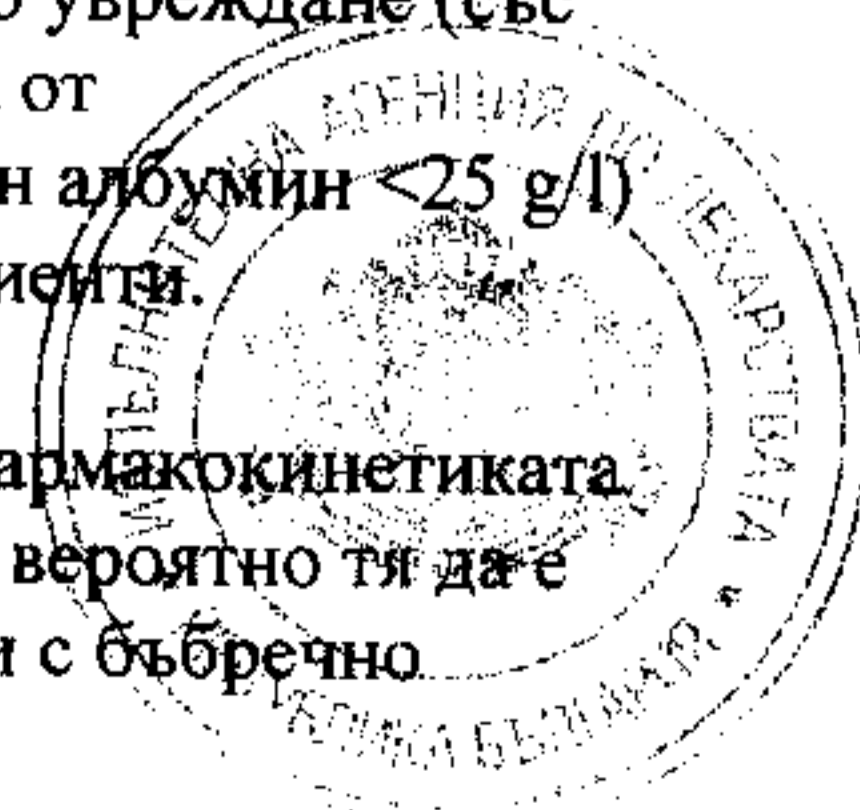
Пациенти, за които е известно или се предполага, че са бавни CYP2C9 метаболитори въз основа на анамнеза/предишен опит с други CYP2C9 субстрати, селекоксиб, трябва да се приема с повишено внимание (вж. точка 4.2).

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

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

В сравнение с лица с нормална чернодробна функция пациентите с леко чернодробно увреждане са имали средно увеличение на  $C_{max}$  с 53%, а на AUC с 26% за селекоксиб. Съответните стойности при пациенти с умерено чернодробно увреждане са били съответно 41% и 146%. Метаболитният капацитет при пациенти с леко до умерено увреждане съответства най-добре на стойностите на албумина. При пациенти с умерено чернодробно увреждане (със серумен албумин 25-35 g/l) лечението трябва да бъде започнато с половината от препоръчаната доза. При пациенти с тежко чернодробно увреждане (серумен албумин <25 g/l) не са правени проучвания и селекоксиб е противопоказан при тази група пациенти.

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



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

СЕЛЕБРЕКС 100 mg; 200 mg капсули, твърди / CELEBREX 100 mg; 200 mg capsules

увреждане се препоръчва повишено внимание. Тежкото бъбречно увреждане е противопоказание.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Капсулите от 100 mg съдържат:

лактоза монохидрат  
натриев лаурил сулфат  
повидон К30  
кроскармелоза натрий  
магнезиев стеарат

Обвивките на капсулите съдържат:

желатин  
титанов диоксид E171  
мастилото съдържа индиготин E132

Капсулите от 200 mg съдържат:

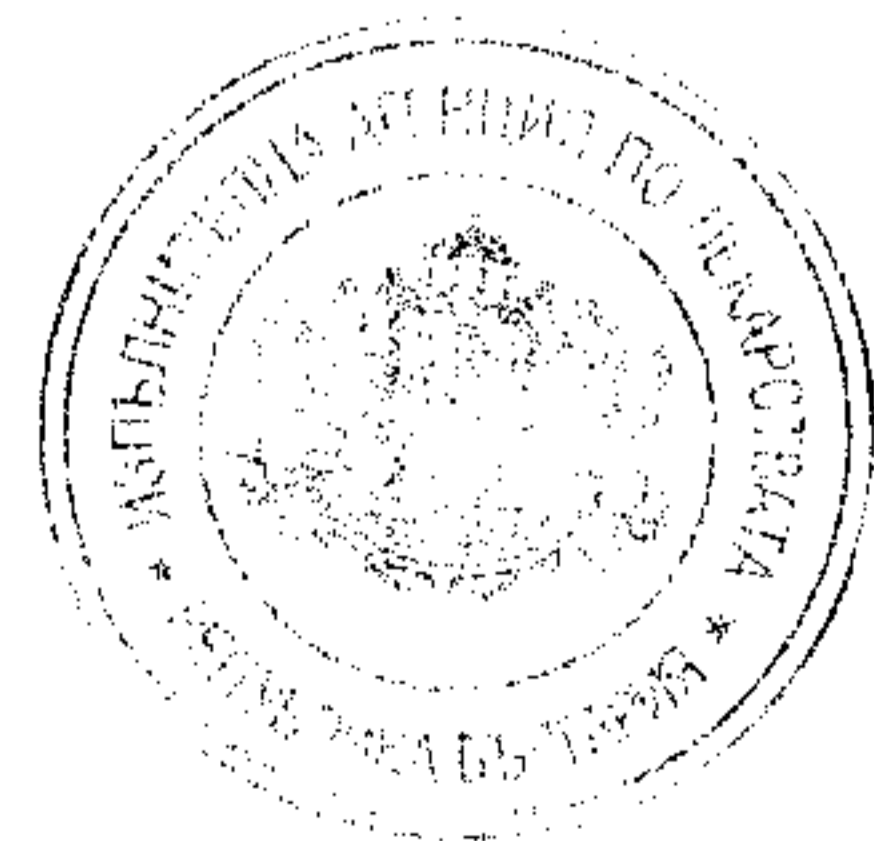
лактоза монохидрат  
натриев лаурил сулфат  
повидон К30  
кроскармелоза натрий  
магнезиев стеарат

Обвивките на капсулите съдържат:

желатин  
титанов диоксид E171  
мастилото съдържа железен оксид E172

### 6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.



### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява при температура над 30°C.

### 6.5 Данни за опаковката

Прозрачни или непрозрачни PVC блистери или студено-формовани алуминиеви блистери.  
Селебрекс 100 mg капсули, твърди се предлага в опаковки по 10, 20 и 30 капсули.  
Селебрекс 200 mg капсули, твърди се предлага в опаковки по 2, 5, 10, 20 и 30 капсули.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

## 8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020248  
20020249

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

18/03/2002

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

<{ММ/ГГГГ}>

