SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTIC

1. Name of the Medicinal Product

Celebib 100 /200 (Celecoxib Capsules 100 mg /200 mg),

2. Qualitative and Quantitative Composition

Each Capsule contains:

Celecoxib USP……100 mg/200 mg

"The Product contains Lactose"

3. Pharmaceutical Form

Capsule

Description of product:

For Celebib 100:- Size "4" capsules, containing white to off white powder, having white opaque cap, white opaque body with 'C5' imprinted on a blue band on the cap and '100 mg' imprinted on a blue band on a body.

For Celebib 200:- Size "2" capsules, containing white to off white powder, having white opaque cap, white opaque body with 'C6' imprinted on a yellow band on the cap and '200 mg' imprinted on a yellow band on a body.

4. Clinical Particulars

4.1. Therapeutic indications

Osteoarthritis (OA): Celecoxib is indicated for relief of the signs and symptoms of OA.

Rheumatoid Arthritis (RA): Celecoxib is indicated for relief of the signs and symptoms of RA.

Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA): Celecoxib is indicated for relief of the signs and symptoms of JRA in patients 2 years and older.

Ankylosing Spondylitis (AS): Celecoxib is indicated for the relief of signs and symptoms of AS.

Acute Pain (AP): Celecoxib is indicated for the management of AP in adults. Primary Dysmenorrhea (PD): Celecoxib is indicated for the treatment of PD.

4.2. Posology and method of administration

Osteoarthritis: For relief of the signs and symptoms of OA the recommended oral dose is 200 mg per day administered as a single dose or as 100 mg twice daily.

Rheumatoid Arthritis: For relief of the signs and symptoms of RA the recommended oral dose is 100 to 200 mg twice daily.

Juvenile Rheumatoid Arthritis: For the relief of the signs and symptoms of JRA the recommended oral dose for pediatric patients (age 2 years and older) is based on weight. For patients >10 kg to <25 kg the recommended dose is 50 mg twice daily.

For patients >25 kg the recommended dose is 100 mg twice daily.

Ankylosing Spondylitis: For the management of the signs and symptoms of AS, the recommended dose of celecoxib is 200 mg daily in single (once per day) or divided (twice per day) doses. If no effect is observed after 6 weeks, a trial of 400 mg daily may be worthwhile. If no effect is observed after 6 weeks on 400 mg daily, a response is not likely and consideration should be given to alternate treatment options.

Management of Acute Pain and Treatment of Primary Dysmenorrhea: The recommended dose of celecoxib is 400 mg initially, followed by an additional 200 mg dose if needed on the first day. On subsequent days, the recommended dose is 200 mg twice daily as needed.

Method of administration: Oral

4.3. Contraindications

Celecoxib is contraindicated:

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.
- Known hypersensitivity to sulphonamides.
- Active peptic ulceration or gastrointestinal (GI) bleeding.
- Patients who have experienced asthma, acute rhinitis, nasal polyps, angioneurotic oedema, urticaria or other allergic-type reactions after taking acetylsalicylic acid (aspirin) or other NSAIDs including COX-2 inhibitors.
- In pregnancy and in women of childbearing potential unless using an effective method of contraception. Celecoxib has been shown to cause malformations in the two animal species studied. The potential for human risk in pregnancy is unknown, but cannot be excluded.
- Breast-feeding.

- Severe hepatic dysfunction (serum albumin <25 g/l or Child-Pugh score ≥10).
- Patients with estimated creatinine clearance <30 ml/min.
- Inflammatory bowel disease.
- Congestive heart failure (NYHA II-IV).
- Established ischaemic heart disease, peripheral arterial disease and/ or cerebrovascular disease.

4.4. Special warnings and precautions for use

Gastrointestinal (GI) effects

Upper and lower gastrointestinal complications [perforations, ulcers or bleedings (PUBs)], some of them resulting in fatal outcome, have occurred in patients treated with celecoxib. Caution is advised with treatment of patients most at risk of developing a gastrointestinal complication with NSAIDs; the elderly, patients using any other NSAID or acetylsalicylic acid concomitantly, glucocorticoids, patients using alcohol, or patients with a prior history of gastrointestinal disease, such as ulceration and GI bleeding.

There is further increase in the risk of gastrointestinal adverse effects for celecoxib (gastrointestinal ulceration or other gastrointestinal complications), when celecoxib is taken concomitantly with acetylsalicylic acid (even at low doses). A significant difference in GI safety between selective COX-2 inhibitors

+ acetylsalicylic acid vs. NSAIDs + acetylsalicylic acid has not been demonstrated in long-term clinical trials.

Concomitant NSAID use

The concomitant use of celecoxib and a non-aspirin NSAID should be avoided. Cardiovascular effects

Increased number of serious cardiovascular events, mainly myocardial infarction, has been found in a long-term placebo-controlled study in subjects with sporadic adenomatous polyps treated with celecoxib at doses of 200 mg BID and 400 mg BID compared to placebo.

As the cardiovascular risks of celecoxib may increase with dose and duration of exposure, the shortest duration possible and the lowest effective daily dose should be used. The patient's need for symptomatic relief and response to therapy

should be re-evaluated periodically, especially in patients with osteoarthritis. Patients with significant risk factors for cardiovascular events (e.g. hypertension, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, smoking) should only be treated with celecoxib after careful consideration.

COX-2 selective inhibitors are not a substitute for acetylsalicylic acid for prophylaxis of cardiovascular thrombo-embolic diseases because of their lack of antiplatelet effects. Therefore, antiplatelet therapies should not be discontinued.

Fluid retention and oedema

As with other drugs known to inhibit prostaglandin synthesis, fluid retention and oedema have been observed in patients taking celecoxib. Therefore, celecoxib should be used with caution in patients with history of cardiac failure, left ventricular dysfunction or hypertension, and in patients with pre-existing oedema from any other reason, since prostaglandin inhibition may result in deterioration of renal function and fluid retention. Caution is also required in patients taking diuretic treatment or otherwise at risk of hypovolaemia.

Hypertension

As with all NSAIDS, celecoxib can lead to the onset of new hypertension or worsening of pre-existing hypertension, either of which may contribute to the increased incidence of cardiovascular events. Therefore, blood pressure should be monitored closely during the initiation of therapy with celecoxib and throughout the course of therapy.

Hepatic and renal effects

Compromised renal or hepatic function and especially cardiac dysfunction are more likely in the elderly and therefore medically appropriate supervision should be maintained.

NSAIDs, including celecoxib, may cause renal toxicity. Clinical trials with celecoxib have shown renal effects similar to those observed with comparator NSAIDs. Patients at greatest risk for renal toxicity are those with impaired renal function, heart failure, liver dysfunction, those taking diuretics, ACE-inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, and the elderly. Such patients should be carefully monitored while receiving treatment with celecoxib.

Some cases of severe hepatic reactions, including fulminant hepatitis (some with

fatal outcome), liver necrosis and, hepatic failure (some with fatal outcome or requiring liver transplant), have been reported with celecoxib. Among the cases that reported time to onset, most of the severe adverse hepatic events developed within one month after initiation of celecoxib treatment.

If during treatment, patients deteriorate in any of the organ system functions described above, appropriate measures should be taken and discontinuation of celecoxib therapy should be considered.

CYP2D6 inhibition

Celecoxib inhibits CYP2D6. Although it is not a strong inhibitor of this enzyme, a dose reduction may be necessary for individually dose-titrated drugs that are metabolised by CYP2D6.

CYP2C9 poor metabolisers

Patients known to be CYP2C9 poor metabolisers should be treated with caution. Skin and systemic hypersensitivity reactions

Serious skin reactions, some of them fatal, including exfoliative dermatitis, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis, have been reported very rarely in association with the use of celecoxib. Patients appear to be at highest risk for these reactions early in the course of therapy: the onset of the reaction occurring in the majority of cases within the first month of treatment. Serious hypersensitivity reactions (including anaphylaxis, angioedema and drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), or hypersensitivity syndrome), have been reported in patients receiving celecoxib. Patients with a history of sulphonamide allergy or any drug allergy may be at greater risk of serious skin reactions or hypersensitivity reactions. Celecoxib should be discontinued at the first appearance of skin rash, mucosal lesions, or any other sign of hypersensitivity.

General

Celecoxib may mask fever and other signs of inflammation. Use with oral anticoagulants

In patients on concurrent therapy with warfarin, serious bleeding events, some of them fatal, have been reported. Increased prothrombin time (INR) with concurrent therapy has been reported. Therefore, this should be closely monitored in patients receiving warfarin/coumarin-type oral anticoagulants, particularly

when therapy with celecoxib is initiated or celecoxib dose is changed. Concomitant use of anticoagulants with NSAIDS may increase the risk of bleeding. Caution should be exercised when combining celecoxib with warfarin or other oral anticoagulants, including novel anticoagulants (e.g. apixaban, dabigatran, and rivaroxaban).

Excipients:

The product contains "**Lactose**" and should be avoided to patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactose deficiency or glucose galactose malabsorption.

4.5. Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic interactions

Anticoagulants

Anticoagulant activity should be monitored particularly in the first few days after initiating or changing the dose of celecoxib in patients receiving warfarin or other anticoagulants since these patients have an increased risk of bleeding complications. Therefore, patients receiving oral anticoagulants should be closely monitored for their prothrombin time INR, particularly in the first few days when therapy with celecoxib is initiated or the dose of celecoxib is changed. Bleeding events in association with increases in prothrombin time have been reported, predominantly in the elderly, in patients receiving celecoxib concurrently with warfarin, some of them fatal.

Anti-hypertensives

NSAIDs may reduce the effect of anti-hypertensive medicinal products including ACE-inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, diuretics and beta-blockers. As for NSAIDs, the risk of acute renal insufficiency, which is usually reversible, may be increased in some patients with compromised renal function (e.g. dehydrated patients, patients on diuretics, or elderly patients) when ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, and/or diuretics are combined with NSAIDs, including celecoxib. Therefore, the combination should be administered with caution, especially in the elderly. Patients should be adequately hydrated and consideration should be given to monitoring of renal function after initiation of concomitant therapy, and periodically thereafter.

Ciclosporin and Tacrolimus

Coadministration of NSAIDs and ciclosporin or tacrolimus may increase the nephrotoxic effect of ciclosporin or tacrolimus, respectively. Renal function should be monitored when celecoxib and any of these drugs are combined.

Acetylsalicylic acid

Celecoxib can be used with low-dose acetylsalicylic acid but is not a substitute for acetylsalicylic acid for cardiovascular prophylaxis. In the submitted studies, as with other NSAIDs, an increased risk of gastrointestinal ulceration or other gastrointestinal complications compared to use of celecoxib alone was shown for concomitant administration of low-dose acetylsalicylic acid.

Pharmacokinetic interactions

Effects of celecoxib on other drugs

CYP2D6 Inhibition

Celecoxib is an inhibitor of CYP2D6. The plasma concentrations of drugs that are substrates of this enzyme may be increased when celecoxib is used concomitantly. Examples of drugs which are metabolised by CYP2D6 are antidepressants (tricyclics and SSRIs), neuroleptics, anti-arrhythmic drugs, etc. The dose of individually dose-titrated CYP2D6 substrates may need to be reduced when treatment with celecoxib is initiated or increased if treatment with celecoxib is terminated.

Concomitant administration of celecoxib 200 mg twice daily resulted in 2.6-fold and 1.5-fold increases in plasma concentrations of dextromethorphan and metoprolol (CYP2D6 substrates), respectively. These increases are due to celecoxib CYP2D6 inhibition of the CYP2D6 substrate metabolism.

CYP2C19 Inhibition

In vitro studies have shown some potential for celecoxib to inhibit CYP2C19 catalysed metabolism. The clinical significance of this in vitro finding is unknown. Examples of drugs which are metabolised by CYP2C19 are diazepam, citalopram and imipramine.

Methotrexate

In patients with rheumatoid arthritis celecoxib had no statistically significant effect on the pharmacokinetics (plasma or renal clearance) of methotrexate (in

rheumatologic doses). However, adequate monitoring for methotrexate-related toxicity should be considered when combining these two drugs.

Lithium

In healthy subjects, co-administration of celecoxib 200 mg twice daily with 450 mg twice daily of lithium resulted in a mean increase in C_{max} of 16% and in AUC of 18% of lithium. Therefore, patients on lithium treatment should be closely monitored when celecoxib is introduced or withdrawn.

Oral contraceptives

In an interaction study, celecoxib had no clinically relevant effects on the pharmacokinetics of oral contraceptives (1 mg norethisterone /35 micrograms ethinylestradiol).

Glibenclamide/tolbutamide

Celecoxib does not affect the pharmacokinetics of tolbutamide (CYP2C9 substrate), or glibenclamide to a clinically relevant extent.

Effects of other drugs on celecoxib CYP2C9 Poor Metabolisers

In individuals who are CYP2C9 poor metabolisers and demonstrate increased systemic exposure to celecoxib, concomitant treatment with CYP2C9 inhibitors such as fluconazole could result in further increases in celecoxib exposure. Such combinations should be avoided in known CYP2C9 poor metabolisers.

CYP2C9 Inhibitors and Inducers

Since celecoxib is predominantly metabolised by CYP2C9 it should be used at half the recommended dose in patients receiving fluconazole. Concomitant use of 200 mg single dose of celecoxib and 200 mg once daily of fluconazole, a potent CYP2C9 inhibitor, resulted in a mean increase in celecoxib C_{max} of 60% and in AUC of 130%. Concomitant use of inducers of CYP2C9 such as rifampicin, carbamazepine and barbiturates may reduce plasma concentrations of celecoxib.

Ketoconazole and Antacids

Ketoconazole or antacids have not been observed to affect the pharmacokinetics of celecoxib.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6. Fertility, Pregnancy and lactation

Pregnancy Category C. Pregnancy category D from 30 weeks of gestation onward.

The potential for human risk in pregnancy is unknown, but cannot be excluded. Celecoxib, as with other drugs inhibiting prostaglandin synthesis, may cause uterine inertia and premature closure of the ductus arteriosus during the last trimester. Celecoxib is contraindicated in pregnancy and in women who can become pregnant. If a woman becomes pregnant during treatment, celecoxib should be discontinued.

Breast-feeding

Administration of celecoxib to a limited number of lactating women has shown a very low transfer of celecoxib into breast milk. Women who take celecoxib should not breastfeed.

Fertility

Based on the mechanism of action, the use of NSAIDs, including celecoxib, may delay or prevent rupture of ovarian follicles, which has been associated with reversible infertility in some women.

4.7. Effects on ability to drive and use machines

Patients who experience dizziness, vertigo or somnolence while taking Celecoxib should refrain from driving or operating machinery.

4.8. Undesirable effects

System Organ Class	**Very Common** (≥1/10)	**Common** (≥1/100 to <1/10)	**Uncommo n** (≥1/1,000 to <1/100)	**Rare** (≥1/10,000 to <1/1,000)	**Very Rare** (<1/10,000)	**Frequency Not Known**
Infections and infestations		Sinusitis, upper respiratory tract infection, pharyngitis,u				

		rinary tract infection				

Blood and lymphatic system disorders			Anaemia	Leukopenia, thrombo-cytopenia	Pancytopenia[4]	
Immune system disorders		Hyper-sensitivity			Anaphylactic shock[4], anaphylactic reaction[4]	
Metabolism and nutrition disorders			Hyperkalaemia			
Psychiatric disorders		Insomnia	Anxiety, depression,	Confusional state,		

			fatigue	hallucinations[4]		
Nervous system disorders		Dizziness, hypertonia, headache[4]	Cerebral infarction[1], paraesthesia, somnolence	Ataxia, dysgeusia	Haemorrhage intracranial (including fatal intracranial haemorrhage)[4], meningitis aseptic[4], epilepsy (including aggravated epilepsy)[4] ageusia[4], anosmia[4]	
Eye disorders			Vision blurred, conjunctivitis[4]	Eye haemorrhage[4]	Retinal artery occlusion[4], retinal vein occlusion[4]	
Ear and labyrinth disorders			Tinnitus, hypoacusis[1]			
Cardiac disorders		Myocardial infarction[1]	Cardiac failure, palpitations, tachycardia	Arrhythmia[4]		

Vascular disorders	Hyper-tension[1](incl uding aggravated hyper-tension)			Pulmonary embolism[4], flushing[4]	Vasculitis[4]	
Respiratory, thoracic, and mediastinal		Rhinitis, cough, dyspnoea[1]	Bronchosp asm[4]	Pneumonit is[4]		

disorders						
Gastrointestinal disorders		Nausea4, abdominal pain, diarrhoea, dyspepsia, flatulence, vomiting1, dysphagia 1	Constipation, gastritis, stomatitis, gastrointestinal inflammation (including aggravation of gastrointestinal inflammation), eructation	Gastro-intestinal haemorrhage4, duodenal ulcer, gastric ulcer, oesophageal ulcer, intestinal ulcer, and large intestinal ulcer, intestinal perforation; oesophagitis, melaena; pancreatitis, colitis4		

Hepatobilia ry disorders			Hepatic function abnormal, hepatic enzyme increased (including increased SGOT and SGPT)	Hepatitis4	Hepatic failure4 (sometimes fatal or requiring liver transplant), hepatitis fulminant 4 (some with fatal outcome), hepatic necrosis4, cholestasis4, hepatitis cholestatic4, jaundice4	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash, pruritus (includes pruritus	Urticaria, ecchymosis 4	Angioedema4, alopecia, photo-	Dermatitis exfoliativ e4, erythema multifor	

		generalised)		sensitivity	me4, Stevens-Johnson syndrome4, toxic epidermal necrolysis4, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) 4, acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP) 4, dermatitis bullous4	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Arthralgia4	Muscle spasms (leg cramps)		Myositis4	

Renal and urinary disorders			Blood creatinine increased, blood urea increased	Renal failure acute[4], hypo-natraemia[4]	Tubulointerstitial nephritis[4], nephrotic syndrome[4], glomerulonephritis minimal lesion[4]	
Reproductive system and breast disorders				Menstrual disorder[4]		Infertility female (female fertility decreased)[3]

General disorders and administrat ive site conditions		Influenza-like illness, Oedema peripheral/ fluid retention	Face oedema, chest pain[4]			
Injury, poisoning and procedural complicatio ns		Injury (accidental injury)				
	[1] Adverse drug reactions that occurred in polyp prevention trials, representing subjects treated with celecoxib 400 mg daily in 2 clinical trials of duration up to 3 years (the APC and PreSAP trials). The adverse drug reactions listed above for the polyp prevention trials are only those that have been previously recognized in the post-marketing surveillance experience, or have occurred more frequently than in the arthritis trials. [2] Furthermore, the following *previously unknown* adverse reactions occurred in polyp prevention trials, representing subjects treated with celecoxib 400 mg daily in 2 clinical trials of duration up to 3 years (the APC and PreSAP trials): **Common:** angina pectoris, irritable bowel syndrome, nephrolithiasis, blood creatinine increased, benign prostatic hyperplasia, weight increased. **Uncommon:** helicobacter infection, herpes zoster, erysipelas, bronchopneumonia, labyrinthitis, gingival infection, lipoma, vitreous floaters, conjunctival haemorrhage, deep vein thrombosis, dysphonia, haemorrhoidal haemorrhage, frequent bowel movements, mouth ulceration, allergic dermatitis, ganglion, nocturia, vaginal haemorrhage, breast tenderness, lower limb fracture, blood sodium increased. [3] Women intending to become pregnant are excluded from all trials, thus consultation of the trial database for the frequency of this event was not reasonable. [4] Frequencies are based on cumulative meta-analysis with pooling of trials representing exposure in					

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorization of the medical products is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via TMDA ADR reporting tool; website: https:// imis.tmda.go.tz/arrt or search for TMDA adverse reactions reporting tool in the google play store.

4.9. Overdose

There is no clinical experience of overdose. Single doses up to 1200 mg

and multiple doses up to 1200 mg twice daily have been administered to healthy subjects for nine days without clinically significant adverse effects. In the event of suspected overdose, appropriate supportive medical care should be provided

e.g. by eliminating the gastric contents, clinical supervision and, if necessary, the institution of symptomatic treatment. Dialysis is unlikely to be an efficient method of drug removal due to high protein binding.

5. Pharmacological Properties

5.1. Pharmacodynamic properties

Celecoxib has analgesic, anti-inflammatory, and antipyretic properties.

The mechanism of action of Celecoxib is believed to be due to inhibition of prostaglandin synthesis, primarily via inhibition of cyclooxygenase-2 (COX- 2).

Celecoxib is a potent inhibitor of prostaglandin synthesis in vitro. Celecoxib concentrations reached during therapy have produced in vivo effects. Prostaglandins sensitize afferent nerves and potentiate the action of bradykinin in inducing pain in animal models. Prostaglandins are mediators of inflammation. Since celecoxib is an inhibitor of prostaglandin synthesis, its mode of action may be due to a decrease of prostaglandins in peripheral tissues.

5.2. Pharmacokinetic properties

Absorption: Peak plasma levels of celecoxib occur approximately 3 hrs after an oral dose. Under fasting conditions, both peak plasma levels (C_{max}) and area under the curve (AUC) are roughly dose-proportional up to 200 mg BID; at higher doses there are less than proportional increases in C_{max} and AUC. With multiple dosing, steady-state conditions are reached on or before Day 5.

Summary of Single Dose (200 mg) Disposition Kinetics of Celecoxib in Healthy Subjects				
Mean (%CV) PK Parameter Values				
C_{max}, ng/mL	**T_{max}, hr**	**Effective $t_{1/2}$, hr**	**Vss/F, L**	**CL/F, L/hr**
705 (38)	2.8 (37)	11.2 (31)	429 (34)	27.7 (28)

Food Effects: When Celecoxib capsules were taken with a high fat meal, peak plasma levels were delayed for about 1 to 2 hours with an increase in total absorption (AUC) of 10% to 20%. Under fasting conditions, at doses above 200 mg, there is less than a proportional increase in C_{max} and AUC, which is thought to be due to the low solubility of the drug in aqueous media.

Distribution: In healthy subjects, celecoxib is highly protein bound (~97%) within the clinical dose range. *In vitro* studies indicate that celecoxib binds

primarily to albumin and, to a lesser extent, α1-acid glycoprotein. The apparent volume of distribution at steady state (Vss/F) is approximately 400 L, suggesting

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTIC

extensive distribution into the tissues. Celecoxib is not preferentially bound to red blood cells.

Metabolism: Celecoxib metabolism is primarily mediated via CYP2C9. Three metabolites, a primary alcohol, the corresponding carboxylic acid and its glucuronide conjugate, have been identified in human plasma. These metabolites are inactive as COX-1 or COX-2 inhibitors.

Excretion: Celecoxib is eliminated predominantly by hepatic metabolism with little (<3%) unchanged drug recovered in the urine and feces. Following a single oral dose of radiolabeled drug, approximately 57% of the dose was excreted in the feces and 27% was excreted into the urine. The primary metabolite in both urine and feces was the carboxylic acid metabolite (73% of dose) with low amounts of the glucuronide also appearing in the urine. It appears that the low solubility of the drug prolongs the absorption process making terminal half-life ($t_{1/2}$) determinations more variable. The effective half-life is approximately 11 hours under fasted conditions. The apparent plasma clearance (CL/F) is about 500 mL/min.

5.3. Preclinical safety data

Celecoxib was not carcinogenic in rats given oral doses up to 200 mg/kg for males and 10 mg/kg for females (approximately 2-to 4-fold the human exposure as measured by the AUC_{0-24} at 200 mg twice daily) or in mice given oral doses up to 25 mg/kg for males and 50 mg/kg for females (approximately equal to human exposure as measured by the AUC_{0-24} at 200 mg twice daily) for two years.

Celecoxib was not mutagenic in an Ames test and a mutation assay in Chinese hamster ovary (CHO) cells, nor clastogenic in a chromosome aberration assay in CHO cells and an in vivo micronucleus test in rat bone marrow.

Celecoxib did not impair male and female fertility in rats at oral doses up to 600 mg/kg/day (approximately 11-fold human exposure at 200 mg twice daily based on the AUC_{0-24}).

6. Pharmaceutical Particulars

1. **List of Excipients:** Lactose monohydrate , Hydroxypropyl cellulose , Crospovidone Type A , Povidone (PVPK-30) , Sodium lauryl sulfate , Magnesium stearate , Size ‘2’ Capsules, Hard Gelatin Capsule shell

2. **Incompatibilities:** Not Applicable

3. **Shelf life:**

3 years

4. **Special precautions for storage**

Store below 30°C in a dry place. Protect from light.
Keep out of the reach and sight of children.

5. **Nature and contents of container**

Alu-PVC/PVdC blister pack of 10 Capsules. Such 3 blisters packed in a carton along with pack insert
Following minimum batch details is coded on Container Label and Carton Batch No., Mfg. Date and Exp. Date.

6. **Special Precaution for disposal**

No special requirements.
Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. **Supplier**

Macleods Pharmaceuticals Ltd.
304, Atlanta Arcade, Marol Church Road, Andheri (East), Mumbai- 400 059,
India

Phone: +91-22-66762800

Fax: +91-22-2821 6599

E-mail: exports@macleodsphara.com

8. **Marketing Authorization Number:**

TAN 22 HM 0463

9. **Date of first Authorization:**

04th May, 2022

10. **Date of Revision of the Text:**

11. Distribution Category of Product: Prescription Only Medication **(POM)**

For the use only of a Registered Medical Practitioner or a Hospital or a Laboratory

PO **NS2** **S2**

Celebib 100 Celecoxib Capsules100mg

Celebib 200 Celecoxib Capsules 200mg

Category of distribution: Prescription Only Medicines (POM)

Pharmacological classification: Anti-inflammatory

ATC Code: M01AH01

COMPOSITION:

Each capsule contains:

Celecoxib USP ... 100 mg/ 200mg

LIST OF EXCIPIENTS:

Celebib 100*(Celecoxib Capsules100mg)*

Lactose monohydrate, Hydroxypropylcellulose, Crospovidone, Povidone, Sodium Lauryl Sulphate, Purified Water, Magnesium stearate, Empty Hard Gelatin Capsule size"4".

Celebib 200*(Celecoxib Capsules200mg)*

Lactose monohydrate, Hydroxypropylcellulose, Crospovidone, Povidone, Sodium Lauryl Sulphate, Purified Water, Magnesium stearate, Empty Hard Gelatin Capsule size"2".

PHARMACEUTICAL FORM (DESCRIPTION) OF THE PRODUCT

Capsules

Celebib 100*(Celecoxib Capsules100 mg):* Size '4' Capsule, containing white to off-white powder, having white opaque cap, white opaque body with 'C5' imprinted on a blue band on the cap and '100 mg' imprinted on a blue band on the body.

Celebib 200*(Celecoxib Capsules200 mg):* Size '2' capsules, containing white to off-white powder, having white opaque cap, white opaque body with 'C6' imprinted on a yellow band on the cap and '200 mg' imprinted on a yellow band on the body.

Mode of administration: Oral

PHARMACOLOGICAL CLASSIFICATION

COX-2 inhibitor

PHARMACOLOGICAL ACTION:

Pharmacokinetics:

Absorption: Celecoxib is well absorbed reaching peak plasma concentrations after approximately 2-3 hours. Dosing with food (high fat meal) delays absorption of celecoxib by about 1 hour resulting in a Tmax of about 4 hours and increases bioavailability by about 20%. In healthy adult volunteers, the overall systemic exposure (AUC) of celecoxib was equivalent when celecoxib was administered as intact capsule or capsule contents sprinkled on applesauce. There were no significant alterations in Cmax, Tmax or T1/2 after administration of capsule contents on applesauce.

Distribution: Plasma protein binding is about 97 % at therapeutic plasma concentrations and the medicinal product is not preferentially bound to erythrocytes.

Biotransformation: Celecoxib metabolism is primarily mediated via cytochrome P450 2C9. Three metabolites, inactive as COX-1 or COX-2 inhibitors, have been identified in human plasma i.e., a primary alcohol, the corresponding carboxylic acid and its glucuronide conjugate. Cytochrome P450 2C9 activity is reduced in individuals with genetic polymorphisms that lead to reduced enzyme activity, such as those homozygous for the CYP2C9*3 polymorphism. In a pharmacokinetic study of celecoxib 200 mg administered once daily in healthy volunteers, genotyped as either CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, or CYP2C9*3/*3, the median Cmax and AUC0-24 of celecoxib on day 7 were approximately 4-fold and 7-fold, respectively, in subjects genotyped as CYP2C9*3/*3 compared to other

genotypes. In three separate single dose studies, involving a total of 5 subjects genotyped as CYP2C9*3/*3, single-dose AUC0-24 increased by approximately 3-fold compared to normal metabolisers. It is estimated that the frequency of the homozygous *3/*3 genotype is 0.3-1.0 % among different ethnic groups.
Patients who are known, or suspected to be CYP2C9 poor metabolisers based on previous history/ experience with other CYP2C9 substrates should be administered celecoxib with caution.
No clinically significant differences were found in PK parameters of celecoxib between elderly African-Americans and Caucasians. The plasma concentration of celecoxib is approximately 100 % increased in elderly women (>65 years). Compared to subjects with normal hepatic function, patients with mild hepatic impairment had a mean increase in Cmax of 53 % and in AUC of 26 % of celecoxib. The corresponding values in patients with moderate hepatic impairment were 41 % and 146 % respectively. The metabolic capacity in patients with mild to moderate impairment was best correlated to their albumin values. Treatment should be initiated at half the recommended dose in patients with moderate liver impairment (with serum albumin 25-35 g/l). Patients with severe hepatic impairment (serum albumin <25 g/l) have not been studied and celecoxib is contraindicated in this patient group.
There is little experience of celecoxib in renal impairment. The pharmacokinetics of celecoxib has not been studied in patients with renal impairment but is unlikely to be markedly changed in these patients. Thus caution is advised when treating patients with renal impairment. Severe renal impairment is contraindicated.
Elimination:
Celecoxib is mainly eliminated by metabolism. Less than 1 % of the dose is excreted unchanged in urine. The inter-subject variability in the exposure of celecoxib is about 10-fold. Celecoxib exhibits dose- and time-independent pharmacokinetics in the therapeutic dose range. Elimination half-life is 8-12 hours. Steady state plasma concentrations are reached within 5 days of treatment.

Pharmacodynamic properties:

Mechanism of action:
Celecoxib is an oral, selective, COX-2 inhibitor within the clinical dose range (200-400 mg daily). No statistically significant inhibition of COX-1 (assessed as ex vivo inhibition of thromboxane B2 [TxB2] formation) was observed in this dose range in healthy volunteers.
Pharmacodynamic effects:
Cyclooxygenase is responsible for generation of prostaglandins. Two isoforms, COX-1 and COX-2, have been identified. COX-2 is the isoform of the enzyme that has been shown to be induced by pro-inflammatory stimuli and has been postulated to be primarily responsible for the synthesis of prostanoid mediators of pain, inflammation, and fever. COX-2 is also involved in ovulation, implantation and closure of the ductus arteriosus, regulation of renal function, and central nervous system functions (fever induction, pain perception and cognitive function). It may also play a role in ulcer healing. COX-2 has been identified in tissue around gastric ulcers in

humans but its relevance to ulcer healing has not been established.

The difference in antiplatelet activity between some COX-1 inhibiting NSAIDs and COX-2 selective inhibitors may be of clinical significance in patients at risk of thrombo-embolic reactions. COX-2 selective inhibitors reduce the formation of systemic (and therefore possibly endothelial) prostacyclin without affecting platelet thromboxane.

Celecoxib is a diaryl-substituted pyrazole, chemically similar to other non-arylamine sulfonamides (e.g. thiazides, furosemide) but differs from arylamine sulfonamides (e.g. sulfamethoxizole and other sulfonamide antibiotics).

A dose-dependent effect on TxB2 formation has been observed after high doses of celecoxib. However, in healthy subjects, in small multiple dose studies with 600 mg BID (three times the highest recommended dose) celecoxib had no effect on platelet aggregation and bleeding time compared to placebo.

INDICATIONS AND USAGE:

Celecoxib is indicated in adults for the symptomatic relief in the treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.

The decision to prescribe a selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor should be based on an assessment of the individual patient's overall risks

DOSAGE:

As the cardiovascular (CV) risks of celecoxib may increase with dose and duration of exposure, the shortest duration possible and the lowest effective daily dose should be used. The patient's need for symptomatic relief and response to therapy should be re- evaluated periodically, especially in patients with osteoarthritis.

Osteoarthritis: The usual recommended daily dose is 200 mg taken once daily or in two divided doses. In some patients, with insufficient relief from symptoms, an increased dose of 200 mg twice daily may increase efficacy. In the absence of an increase in therapeutic benefit after two weeks, other therapeutic options should be considered.

Rheumatoid arthritis: The initial recommended daily dose is 200 mg taken in two divided doses. The dose may, if needed, later be increased to 200 mg twice daily. In the absence of an increase in therapeutic benefit after two weeks, other therapeutic options should be considered.

Ankylosing spondylitis: The recommended daily dose is 200 mg taken once daily or in two divided doses. In a few patients, with insufficient relief from symptoms, an increased dose of 400 mg once daily or in two divided doses may increase efficacy. In the absence of an increase in therapeutic benefit after two weeks, other therapeutic options should be considered.

The maximum recommended daily dose is 400 mg for all indications.

Special populations:

Elderly: As in younger adults, 200 mg per day should be used initially. The dose may, if needed, later be increased to 200

mg twice daily. Particular caution should be exercised in elderly with a body weight less than 50 kg.

Paediatric population: Celecoxib is not indicated for use in children.

CYP2C9 poor metabolisers: Patients who are known, or suspected to be CYP2C9 poor metabolisers based on genotyping or previous history/ experience with other CYP2C9 substrates should be administered celecoxib with caution as the risk of dose-dependent adverse effects is increased. Consider reducing the dose to half the lowest recommended dose.

Hepatic impairment: Treatment should be initiated at half the recommended dose in patients with established moderate liver impairment with a serum albumin of 25-35 g/l. Experience in such patients is limited to cirrhotic patients.

Renal impairment: Experience with celecoxib in patients with mild or moderate renal impairment is limited, therefore such patients should be treated with caution.

Method of administration: Oral use Celecoxib may be taken with or without food.

CONTRAINDICATIONS:

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. Known hypersensitivity to sulfonamides.

Active peptic ulceration or gastrointestinal (GI) bleeding.

Patients who have experienced asthma, acute rhinitis, nasal polyps, angioneurotic oedema, urticaria or other allergic-type reactions after taking acetylsalicylic acid (aspirin) or other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) including COX-2 inhibitors.

In pregnancy and in women of childbearing potential unless using an effective method of contraception. Celecoxib has been shown to cause malformations in the two animal species studied. The potential for human risk in pregnancy is unknown but cannot be excluded.

Breast-feeding.

Severe hepatic dysfunction (serum albumin <25 g/l or Child-Pugh score ≥10).

Patients with estimated creatinine cle

ara
nc
e
<3
0
ml/
min

Inflammatory bowel disease.

Congest
ive
heart
failure
(NYHA
II-IV).
Establis
hed
ischaem
ic heart
disease,
peripher
al
arterial
disease
and/or
cerebrov
ascular
disease.

ADVERSE REACTION:

	Adverse Drug Reaction Frequency					
System Organ Class	**Very Common (≥1/10)**	**Common (≥1/100 to <1/10)**	**Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)**	**Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)**	**Very Rare (<1/10,000)**	**Not known (cannot be estimated from available data)**
Infections and infestations		Sinusitis, upper respiratory tract infection, pharyngitis, urinary tract infection				
Blood and lymphatic system disorders		Anaemia				
			Leukopenia, thrombo-cytopenia			
				Pancytopenia[4]		
Immune system disorders						
				Hyper-sensitivity		
					Anaphylactic shock[4], anaphylactic reaction[4]	
Metabolism and nutrition disorders						
				Hyperkalaemia		
Psychiatric disorders						
			Insomnia			
				Anxiety, depression, fatigue		
					Confusional state, hallucinations[4]	
Nervous system disorders						
						Dizziness, hypertonia, headache[4]

Adverse drug reactions in celecoxib clinical trials and surveillance experience (MedDRA preferred terms)[1,2]

Cerebral infarction[1], Ataxia, paraesthesia, dysgeusia somnolence

Gastrointestinal disorders

Skin and subcutaneous tissue disorders

Blood creatinine increased, blood urea increased

Renal failure acute[1], hypo-natraemia[4]

Tubulointerstitial nephritis[4], nephrotic syndrome[4], glomerulonephritis minimal lesion[4]

Reproductive system and breast disorders

Menstrual disorder[4]

Haemorrhage intracranial (including fatal intracranial haemorrhage)[4], meningitis aseptic[4], epilepsy (including aggravated epilepsy)[4], ageusia[4] anosmia[4]

Nausea[4], abdominal pain, diarrhoea, dyspepsia, flatulence, vomiting[1], dysphagia[1]

General disorders and administrative site conditions

Influenza-like

Rash, pruritus Urticaria, (includes ecchymosis[4]

Face oedema, chest

Eye disorders

Vision blurred, conjunctivitis[4]

Injury, poisoning and procedural complications

Injury (accidental injury)

Eye haemorrhage[4]

Constipation, gastritis, stomatitis, gastrointestinal inflammation (including aggravation of gastrointestinal inflammation), eructation

Gastro-intestinal haemorrhage[4], duodenal ulcer, gastric ulcer, oesophageal ulcer, intestinal ulcer, large intestinal ulcer, intestinal perforation, oesophagitis, melaena, pancreatitis, colitis[4]

Retinal artery occlusion[4], retinal vein occlusion[4]

Ear and labyrinth disorders

Tinnitus, hypoacusis[1]

Hepatobiliary disorders

Angioedema[4], alopecia, photo-sensitivity

Cardiac disorders

Myocardial infarction[1]

Cardiac failure, Arrhythmia[4] palpitations, tachycardia

Vascular disorders

Hyper-tension[1] (including aggravated

Vasculitis[4]

Pulmonary embolism[4],

Hepatic function abnormal, hepatic enzyme increased (including increased SGOT and SGPT)

Hepatitis[4]

Dermatitis exfoliative[4], erythema multiforme[4], Stevens-Johnson syndrome[1], toxic epidermal necrolysis[1], drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)[1], acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP)[4], dermatitis

Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders

Rhinitis, Bronchos cough, dyspnoea[1]

Hepatic failure[4] (sometimes fatal or requiring liver transplant), hepatitis fulminant[4] (some with fatal outcome), hepatic necrosis[4],

cholestasis[4], hepatitis cholestatic[4], jaundice[4]

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorization of the medical products is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via TMDA ADR reporting tool; website: https://imis.tmda.go.tz/arrt or search for TMDA adverse reactions reporting tool in the google play store.

DRUG INTERACTIONS:

Pharmacodynamic interactions

Anticoagulants:

Anticoagulant activity should be monitored particularly in the first few days after initiating or changing the dose of celecoxib in patients receiving warfarin or other anticoagulants since these patients have an increased risk of bleeding complications. Therefore, patients receiving oral anticoagulants should be closely monitored for their prothrombin time INR, particularly in the first few days when therapy with celecoxib is initiated or the dose of celecoxib is changed. Bleeding events in association with increases in prothrombin time have been reported, predominantly in the elderly, in patients receiving celecoxib concurrently with warfarin, some of them fatal.

Anti-hypertensives

NSAIDs may reduce the effect of anti-hypertensive medicinal products including ACE-inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, diuretics and beta-blockers. As for NSAIDs, the risk of acute renal insufficiency, which is usually reversible, may be increased in some patients with compromised renal function (e.g. dehydrated patients, patients on diuretics, or elderly patients) when ACE-inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, and/or diuretics are combined with NSAIDs, including celecoxib. Therefore, the combination should be administered with caution, especially in the elderly. Patients should be adequately hydrated and consideration should be given to monitoring of renal function after initiation of concomitant therapy, and periodically thereafter. In a 28-day clinical study in patients with lisinopril-controlled Stage I and II hypertension, administration of celecoxib 200 mg BID resulted in no clinically significant increases, when compared to placebo treatment, in mean daily systolic or diastolic blood pressure as determined using 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Among patients treated with celecoxib 200 mg BID, 48 % were considered unresponsive to lisinopril at the final clinic visit (defined as either cuff diastolic blood pressure >90 mmHg or cuff diastolic blood pressure increased >10 % compared to baseline), compared to 27 % of patients treated with placebo; this difference was statistically significant.

Ciclosporin and tacrolimus

Co-administration of NSAIDs and ciclosporin or tacrolimus may increase the nephrotoxic effect of ciclosporin or tacrolimus, respectively.

Renal function should be monitored when celecoxib and any of these medicinal products are combined.

Acetylsalicylic acid

Celecoxib can be used with low-dose acetylsalicylic acid but is not a substitute for acetylsalicylic acid for CV prophylaxis. In the submitted studies, as with other NSAIDs, an increased risk of gastrointestinal ulceration or other gastrointestinal complications compared to use of celecoxib alone was shown for concomitant administration of low-dose acetylsalicylic acid.

Pharmacokinetic interactions

Effects of celecoxib on other medicinal products

CYP2D6 inhibition: Celecoxib is an inhibitor of CYP2D6. The plasma concentrations of medicinal products that are substrates of this enzyme may be increased when celecoxib is used concomitantly. Examples of medicinal products which are metabolised by CYP2D6 are antidepressants (tricyclics and SSRIs), neuroleptics, anti-arrhythmic medicinal products, etc. The dose of individually dose-titrated CYP2D6 substrates may need to be reduced when treatment with celecoxib is initiated or increased if treatment with celecoxib is terminated. Concomitant administration of celecoxib 200 mg twice daily resulted in 2.6-fold and 1.5-fold increases in plasma concentrations of dextromethorphan and metoprolol (CYP2D6 substrates), respectively. These increases are due to celecoxib inhibition of the CYP2D6 substrate metabolism.

CYP2C19 inhibition In vitro studies have shown some potential for celecoxib to inhibit CYP2C19 catalysed metabolism. The clinical significance of this in vitro finding is unknown. Examples of medicinal products which are metabolised by CYP2C19 are diazepam, citalopram and imipramine.

Methotrexate

In patients with rheumatoid arthritis celecoxib had no statistically significant effect on the pharmacokinetics (plasma or renal clearance) of methotrexate (in rheumatologic doses). However, adequate monitoring for methotrexate-related toxicity should be considered when combining these two medicinal products.

Lithium

In healthy subjects, co-administration of celecoxib 200 mg twice daily with 450 mg twice daily of lithium resulted in a mean increase in Cmax of 16 % and in area under the curve (AUC) of 18 % of lithium. Therefore, patients on lithium treatment should be closely monitored when celecoxib is introduced or withdrawn.

Oral contraceptives

In an interaction study, celecoxib had no clinically relevant effects on the pharmacokinetics of oral contraceptives (1 mg norethisterone / 35 micrograms ethinylestradiol).

Glibenclamide/ tolbutamide

Celecoxib does not affect the pharmacokinetics of tolbutamide (CYP2C9 substrate), or glibenclamide to a clinically relevant extent.

Effects of other medicinal products on celecoxib:

CYP2C9 poor

metabolisers: In individuals who are CYP2C9 poor metabolisers and demonstrate increased systemic exposure to celecoxib, concomitant treatment with CYP2C9 inhibitors such as fluconazole could result in further increases in celecoxib exposure. Such combinations should be avoided in known CYP2C9 poor metabolisers.

CYP2C9 inhibitors and inducers: Since celecoxib is predominantly metabolised by CYP2C9 it should be used at half the recommended dose in patients receiving fluconazole. Concomitant use of 200 mg single dose of celecoxib and 200 mg once daily of fluconazole, a potent CYP2C9 inhibitor, resulted in a mean increase in celecoxib Cmax of 60% and in AUC of 130%. Concomitant use of inducers of CYP2C9 such as rifampicin, carbamazepine and barbiturates may reduce plasma concentrations of celecoxib.

Ketoconazole and antacids: Ketoconazole or antacids have not been observed to affect the pharmacokinetics of celecoxib.

Paediatric population Interaction studies have only been performed in adults.

WARNINGS & PRECAUTION:

Gastrointestinal (GI) effects: Upper and lower gastrointestinal complications (perforations, ulcers or bleedings [PUBs]), some of them resulting in fatal outcome, have occurred in patients treated with celecoxib. Caution is advised with treatment of patients most at risk of developing a gastrointestinal complication with NSAIDs; the elderly, patients using any other NSAID or antiplatelet drugs (such as acetylsalicylic acid), or glucocorticoids concomitantly, patients using alcohol, or patients with a prior history of gastrointestinal disease, such as ulceration and GI bleeding. There is further increase in the risk of gastrointestinal adverse effects for celecoxib (gastrointestinal ulceration or other gastrointestinal complications), when celecoxib is taken concomitantly with acetylsalicylic acid (even at low doses). A significant difference in GI safety between selective COX-2 inhibitors + acetylsalicylic acid vs. NSAIDs + acetylsalicylic acid has not been demonstrated in long-term clinical trials.

Concomitant NSAID use

The concomitant use of celecoxib and a non-aspirin NSAID should be avoided.

Cardiovascular effects

Increased number of serious cardiovascular (CV) events, mainly myocardial infarction, has been found in a long-term placebo-

controlled study in subjects with sporadic adenomatous polyps treated with celecoxib at doses of 200 mg BID and 400 mg BID compared to placebo.
As the cardiovascular risks of celecoxib may increase with dose and duration of exposure, the shortest duration possible and the lowest effective daily dose should be used. NSAIDs, including COX-2 selective inhibitors, have been associated with increased risk of cardiovascular and thrombotic adverse events when taken long term. The exact magnitude of the risk associated with a single dose has not been determined, nor has the exact duration of therapy associated with increased risk. The patient's need for symptomatic relief and response to therapy should be re-evaluated periodically, especially in patients with osteoarthritis
Patients with significant risk factors for cardiovascular events (e.g. hypertension, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, smoking) should only be treated with celecoxib after careful consideration.
COX-2 selective inhibitors are not a substitute for acetylsalicylic acid for prophylaxis of cardiovascular thrombo-embolic diseases because of their lack of antiplatelet effects. Therefore, antiplatelet therapies should not be discontinued

Fluid retention and oedema
As with other medicinal products known to inhibit prostaglandin synthesis, fluid retention and oedema have been observed in patients taking celecoxib. Therefore, celecoxib should be used with caution in patients with history of cardiac failure, left ventricular dysfunction or hypertension, and in patients with pre-existing oedema from any other reason, since prostaglandin inhibition may result in deterioration of renal function and fluid retention. Caution is also required in patients taking diuretic treatment or otherwise at risk of hypovolaemia.
Hypertension
As with all NSAIDS, celecoxib can lead to the onset of new hypertension or worsening of pre-existing hypertension, either of which may contribute to the increased incidence of cardiovascular events. Therefore, blood pressure should be monitored closely during the initiation of therapy with celecoxib and throughout the course of therapy.
Hepatic and renal effects
Compromised renal or hepatic function and especially cardiac dysfunction are more likely in the elderly and therefore medically appropriate supervision should be maintained.
NSAIDs, including celecoxib, may cause renal toxicity. Clinical trials with celecoxib have shown renal effects similar to those observed with comparator NSAIDs. Patients at greatest risk for renal toxicity are those with impaired renal function, heart failure, liver dysfunction, those taking diuretics, angiotensin converting enzyme (ACE)-inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, and the elderly. Such patients should be carefully monitored while receiving treatment with celecoxib.
Some cases of severe hepatic reactions, including fulminant hepatitis (some with fatal outcome), liver

necrosis and, hepatic failure (some with fatal outcome or requiring liver transplant), have been reported with celecoxib. Among the cases that reported time to onset, most of the severe adverse hepatic events developed within one month after initiation of celecoxib treatment. If during treatment, patients deteriorate in any of the organ system functions described above, appropriate measures should be taken and discontinuation of celecoxib therapy should be considered.

CYP2D6 inhibition

Celecoxib inhibits CYP2D6. Although it is not a strong inhibitor of this enzyme, a dose reduction may be necessary for individually dose-titrated medicinal products that are metabolised by CYP2D6.

CYP2C9 poor metabolisers

Patients known to be CYP2C9 poor metabolisers should be treated with caution.

Skin and systemic hypersensitivity reactions

Serious skin reactions, some of them fatal, including exfoliative dermatitis, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis, have been reported very rarely in association with the use of celecoxib. Patients appear to be at highest risk for these reactions early in the course of therapy: the onset of the reaction occurring in the majority of cases within the first month of treatment. Serious hypersensitivity reactions (including anaphylaxis, angioedema and drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), or hypersensitivity syndrome), have been reported in patients receiving celecoxib. Patients with a history of sulfonamide allergy or any drug allergy may be at greater risk of serious skin reactions or hypersensitivity reactions. Celecoxib should be discontinued at the first appearance of skin rash, mucosal lesions, or any other sign of hypersensitivity.

General

Celecoxib may mask fever and other signs of inflammation.

Use with oral anticoagulants

In patients on concurrent therapy with warfarin, serious bleeding events, some of them fatal, have been reported. Increased prothrombin time (INR) with concurrent therapy has been reported. Therefore, this should be closely monitored in patients receiving warfarin/coumarin-type oral anticoagulants, particularly when therapy with celecoxib is initiated or celecoxib dose

[1] Adverse drug reactions that occurre
celecoxib 400 mg daily in 2 clinical tri
adverse drug reactions listed above for t
recognised in the post-marketing surve
arthritis trials.
[2] Furthermore, the following *previously*
representing subjects treated with celec
APC and PreSAP trials):
Common: angina pectoris, irritable bow
prostatic hyperplasia, weight increased
bronchopneumonia, labyrinthitis, gingiv
deep vein thrombosis, dysphonia, ha
ulceration, allergic dermatitis, ganglion
fracture, blood sodium increased.
[3] Women intending to become pregnant
for the frequency of this event was not re
[4] Frequencies are based on cumulative
patients.

is changed. Concomitant use of anticoagulants with NSAIDS may increase the risk of bleeding. Caution should be exercised when combining celecoxib with warfarin or other oral anticoagulants, including novel anticoagulants (e.g. apixaban, dabigatran, and rivaroxaban).

Excipients
Celecoxib 100 mg and 200 mg capsules contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

Effects on ability to drive and use machines:
Patients who experience dizziness, vertigo or somnolence while taking Celecoxib should refrain from driving or operating machinery.

Pregnancy & Lactation:
Pregnancy
Studies in animals (rats and rabbits) have shown reproductive toxicity, including malformations. Inhibition of prostaglandin synthesis might adversely affect pregnancy. Data from epidemiological studies suggest an increased risk of spontaneous abortion after use of prostaglandin synthesis inhibitors in early pregnancy. The potential for human risk in pregnancy is unknown, but cannot be excluded. Celecoxib, as with other medicinal products inhibiting prostaglandin synthesis, may cause uterine inertia and premature closure of the ductus arteriosus during the last trimester. During the second or third trimester of pregnancy, NSAIDs including celecoxib may cause fetal renal dysfunction which may result in reduction of amniotic fluid volume or oligohydramnios in severe cases. Such effects may occur shortly after treatment initiation and are usually reversible.

Celecoxib is contraindicated in pregnancy and in women who can become pregnant. If a woman becomes pregnant during treatment, celecoxib should be discontinued.

Lactation
Celecoxib is excreted in the milk of lactating rats at concentrations similar to those in plasma. Administration of celecoxib to a limited number of lactating women has shown a very low transfer of celecoxib into breast milk. Women who take Celecoxib should not breastfeed.

Fertility
Based on the mechanism of action, the use of NSAIDs, including celecoxib, may delay or prevent rupture of ovarian follicles, which has been associated with reversible infertility in some women.

Preclinical safety data:
Non-clinical safety data revealed no special hazard for humans based on conventional studies of repeated dose toxicity, mutagenicity or carcinogenicity beyond those addressed in other sections of the SmPC. Celecoxib at oral doses ≥150 mg/kg/day (approximately 2-fold human exposure at 200 mg twice daily as measured by AUC0-24), caused an increased incidence of ventricular septal defects, a rare event, and foetal alterations, such as ribs fused, sternebrae fused and sternebrae misshapen

when rabbits were treated throughout organogenesis. A dose-dependent increase in diaphragmatic hernias was observed when rats were given celecoxib at oral doses ≥30 mg/kg/day (approximately 6-fold human exposure based on the AUC0-24 at 200 mg twice daily) throughout organogenesis. These effects are expected following inhibition of prostaglandin synthesis. In rats, exposure to celecoxib during early embryonic development resulted in pre-implantation and post-implantation losses, and reduced embryo/foetal survival. Celecoxib was excreted in rat milk. In a peri-post natal study in rats, pup toxicity was observed. In a 2-year toxicity study an increase in nonadrenal thrombosis was observed in male rat at high doses.

OVERDOSE:

There is no clinical experience of overdose. Single doses up to 1200 mg and multiple doses up to 1200 mg twice daily have been administered to healthy subjects for nine days without clinically significant adverse effects. In the event of suspected overdose, appropriate supportive medical care should be provided e.g. by eliminating the gastric contents, clinical supervision and, if necessary, the institution of symptomatic treatment. Dialysis is unlikely to be an efficient method of medicinal product removal due to high protein binding.

Shelf life

36 Months

STORAGE:

Store below 30° C in a dry place. Protect from light. Keep out of reach and sight of children.

PRESENTATION

Alu /Clear PVC/ PVdC blister of 10 Capsules

MANUFACTURED BY MACLEODS PHARMACEUTICALS LTD.

Off.: Atlanta Arcade, Church Road, Andheri-Kurla Road, Andheri (East) Mumbai - 400 059

9, IN DIA.

Utilisation uniquement destinée à un médecin agréé, d'un hôpital ou d'un laboratoire.

PO **NS2**

S2

Celebib 100 Capsules de Célécoxib 100mg

Celebib 200 Capsules de Célécoxib 200mg

Catégorie de distribution : Médicaments sur ordonnance uniquement (POM)

Classification pharmacologique : Anti-inflammatoire

Code ATC : M01AH01

COMPOSITION:

Chaque Capsule contient:

Célécoxib USP ..... 100 mg/ 200mg

LISTE DES EXCIPIENTS :

Celebib 100 *(Capsules de Célécoxib 100mg)*

Lactose monohydraté, hydroxypropylcellulose, Crospovidone, Povidone, laurylsulfate de sodium, eau purifiée, stéarate de magnésium, Capsule de gélatine dure vide de taille "4 »

Celebib 200 *(Capsules de Célécoxib 200mg)*

Lactose monohydraté, hydroxypropylcellulose, Crospovidone, Povidone, laurylsulfate de sodium, eau purifiée, stéarate de magnésium, Capsule de gélatine dure vide de taille "2 »

FORME PHARMACEUTIQUE

DESCRIPTION DU PRODUIT

Capsules

Celebib 100 *(Capsules de Célécoxib 100mg) :* Gélule de taille "4", contenant une poudre blanche à blanc cassé, avec un capuchon blanc opaque, un corps blanc opaque avec "C5" imprimé sur une bande bleue sur le bouchon et "100 mg" imprimé sur une bande bleue sur le corps.

Celebib 200 *(Capsules de Célécoxib 200mg) :* Gélules de taille "2", contenant une poudre blanche à blanc cassé, avec un capuchon blanc opaque, un corps blanc opaque avec "C6" imprimé sur une bande jaune sur le bouchon et "200 mg" imprimé sur une bande jaune sur le corps.

Mode d'administration : Orale

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

Inhibiteur COX-2

ACTION PHARMACOLOGIQUE

Pharmacocinétique :

Absorption

Le célécoxib est bien absorbé, et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 3 heures environ. La prise avec la nourriture (repas riche en graisses) retarde l'absorption du célécoxib d'environ 1 heure aboutissant à un Tmax d'environ 4 heures et augmente la biodisponibilité d'environ 20%. Chez des volontaires sains adultes, l'exposition systémique globale (ASC) du célécoxib était équivalente, que le célécoxib soit administré sous forme de gélule intacte ou que le contenu de la

gélule soit saupoudré sur de la compote de pommes. Il n'y a pas eu de modifications significatives de la Cmax, du Tmax ou de la demi-vie après l'administration du contenu de la gélule avec de la compote de pommes.

Distribution : La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 97% aux concentrations plasmatiques thérapeutiques, et le médicament n'est pas préférentiellement lié aux érythrocytes.

Biotransformation : Le métabolisme du célécoxib utilise principalement le cytochrome P450 2C9. Trois métabolites, inactifs en tant qu'inhibiteurs de COX-1 ou de COX-2, ont été identifiés dans le plasma humain : un alcool primaire, l'acide carboxylique correspondant et la forme glucuroconjuguée.

L'activité du cytochrome P450 2C9 est réduite chez les sujets présentant des polymorphismes génétiques entraînant une diminution de l'activité enzymatique, tels que ceux qui sont homozygotes pour le polymorphisme CYP2C9*3.

Une étude a évalué la pharmacocinétique du célécoxib administré à la dose de 200 mg une fois par jour à des volontaires sains présentant un génotype CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 ou CYP2C9*3/*3. Au cours de celle-ci, après 7 jours de traitement, il a été observé une augmentation respective de la Cmax médiane et l'ASC0-24 du célécoxib des sujets de génotype CYP2C9*3/*3 de 4 et 7 fois les valeurs des autres sujets. Au cours de trois études distinctes d'administration en dose unique, portant sur un total de 5 sujets de génotype CYP2C9*3/*3, l'ASC0-24 d'une dose unique a été environ triplée comparativement à celle des métaboliseurs normaux. On estime que la fréquence du génotype homozygote *3/*3 est de 0,3-1,0 % parmi les différents groupes ethniques. Il convient d'administrer avec précaution le célécoxib aux patients connus ou suspectés d'être des métaboliseurs lents du CYP2C9 d'après des antécédents/ expériences antérieures avec d'autres substrats du CYP2C9.

Il n'a pas été trouvé de différences cliniquement significatives des paramètres pharmacocinétiques du célécoxib entre les sujets âgés afro-américains et caucasiens.

La concentration plasmatique de célécoxib est augmentée d'environ 100% chez les femmes âgées (> 65 ans).

Comparés aux sujets avec une fonction hépatique normale, les patients avec une insuffisance hépatique légère présentaient une augmentation moyenne de 53% de la Cmax et de 26% de l'ASC pour le célécoxib. Les valeurs correspondantes chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée étaient respectivement de 41% et 146%. Chez les patients présentant une insuffisance légère à modérée, la capacité métabolique était bien corrélée à leur taux d'albumine sérique. Le traitement devra être initié à la moitié de la dose recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (albumine sérique comprise entre 25-35 g/l). Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (albumine sérique < 25 g/l) n'ayant pas été étudiés, le célécoxib est contre-indiqué chez ce type de patients.

Il y a peu de données sur l'utilisation du célécoxib dans l'insuffisance rénale. La pharmacocinétique du célécoxib n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale mais ne devrait pas être modifiée de façon notable chez ces patients. En

conséquence, la prudence est recommandée lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale. L'insuffisance rénale sévère constitue une contre-indication.
Élimination : Le célécoxib est principalement éliminé par métabolisation. Moins de 1% de la dose est excrétée sous forme inchangée dans les urines. La variabilité interindividuelle à l'exposition au célécoxib est d'environ d'un facteur 10. Aux posologies thérapeutiques, le célécoxib présente un profil pharmacocinétique indépendant du temps et de la dose. La demi-vie d'élimination est de 8 à 12 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes au bout de 5 jours de traitement.

Propriétés pharmacodynamiques :

Mécanisme d'action
Le célécoxib est un inhibiteur oral sélectif de la COX-2 aux doses utilisées en clinique (200 mg à 400 mg par jour). Aucune inhibition statistiquement significative de la COX-1 évaluée par l'inhibition ex-vivo de la formation de thromboxane B2 (TxB2) n'a été observée à ces doses chez des volontaires sains.
Effets pharmacodynamiques :
La cyclo-oxygénase est responsable de la synthèse des prostaglandines. Deux isoformes, COX-1 et COX-2, ont été identifiées. La cyclo-oxygénase-2 (COX-2) est l'isoforme de l'enzyme induite par des stimuli pro-inflammatoires et est admise comme étant le principal responsable de la synthèse des médiateurs prostanoïdes de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre. La COX-2 est également impliquée dans l'ovulation, l'implantation et la fermeture du canal artériel, la régulation de la fonction rénale, et certaines fonctions du SNC (induction de la fièvre, perception de la douleur et fonction cognitive). Elle pourrait également jouer un rôle dans la cicatrisation des ulcères. La COX-2 a été mise en évidence dans les tissus autour des ulcères gastriques chez l'Homme mais son implication dans la cicatrisation des ulcères n'a pas été établie.
La différence d'activité anti-plaquettaire entre certains AINS inhibiteurs de la COX-1 et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 peut avoir une signification clinique chez les patients à risque de réactions thromboemboliques. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 réduisent la formation de prostacycline systémique (et par conséquent, possiblement endothéliale), sans altérer le thromboxane plaquettaire.
Le célécoxib est un dérivé du pyrazole substitué par deux groupements aryl, analogue chimique d'autres sulfamides nonarylaminiques (par exemple thiazides, furosémide) mais il diffère des sulfamides arylaminiques (par exemple sulfaméthoxazole et autres antibiotiques sulfamides).
Un effet dose dépendant sur la formation de TxB2 a été observé après des doses élevées de célécoxib. Cependant, chez des sujets sains et dans des études à faible effectif, à doses multiples avec 600 mg deux fois par jour (équivalant au triple de la plus forte posologie recommandée), le célécoxib n'a eu aucun effet sur l'agrégation plaquettaire, ni sur le temps de saignement comparativement au placebo.

INDICATIONS ET UTILISATION

Célécoxib est indiqué chez l'adulte dans le soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante.
La décision de prescrire un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient

DOSAGE:

En raison de

l'augmentation possible des risques cardiovasculaires (CV) du célécoxib en fonction de la dose et de la durée de traitement, ce médicament doit être prescrit à la dose minimale journalière efficace pendant la période la plus courte possible. La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient devront être réévaluées périodiquement, en particulier chez les patients atteints d'arthrose.

Arthrose : La dose journalière usuelle recommandée est de 200 mg répartie en une ou deux prises. Chez certains patients dont les symptoms sont insuffisamment soulagés, l'augmentation de la dose à 200 mg deux fois par jour peut accroître l'efficacité. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique après 2 semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

Polyarthrite rhumatoïde : La dose initiale journalière recommandée est de 200 mg répartie en 2 prises. Si nécessaire, la dose peut être augmentée ultérieurement à 200 mg deux fois par jour. En l'absence d'amélioration du benefice thérapeutique après 2 semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

Spondylarthrite ankylosante : La dose journalière recommandée est de 200 mg répartie en une ou deux prises. Pour un petit nombre de patients dont les symptômes sont insuffisamment soulagés, l'augmentation de la dose à 400 mg répartie en une ou deux prises peut accroître l'efficacité. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique après 2 semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

La dose journalière maximale recommandée pour toutes les indications est de 400 mg.

Populations particulières :

Personnes âgées : Comme chez les jeunes adultes, le traitement sera débuté à 200 mg par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée ultérieurement à 200 mg deux fois par jour. Une attention particulière doit être portée aux sujets âgés de poids corporel inférieur à 50 kg.

Population pédiatrique : Le célécoxib n'est pas indiqué chez l'enfant.

Métabolisseurs du CYP2C9 : Le risque d'effets indésirables dose-dépendants étant plus élevé, il convient d'administrer avec précaution le célécoxib aux patients connus ou suspectés être des métaboliseurs lents du CYP2C9, sur la base du génotypage ou des antécédents/ experiences antérieurs avec d'autres substrats du CYP2C9. Une réduction de la dose, à la moitié de la dose la plus faible recommandée, est à envisager.

Insuffisance hépatique : Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée avérée avec une albumine sérique de 25 - 35 g/l, le traitement doit être initié à la moitié de la dose recommandée. L'expérience chez ce type de patients se limite

à celle des patients cirrhotiques.
Insuffisance rénale : L'expérience avec le célécoxib chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée étant limitée, ces patients devront être traités avec précaution.
Mode d'administration.
Voie orale
Célécoxib peut être pris pendant ou en dehors des repas.

CONTRE-INDICATIONS:
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
Hypersensibilité connue aux sulfamides

Ulcère peptique évolutif ou saignement gastro-intestinal (GI).
Antécédents d'asthme, de rhinite aiguë, de polypes nasaux, d'oedème de Quincke, d'urticaire ou autres réactions de type allergique déclenchées par la prise d'acide acétylsalicylique (aspirine) ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs de la COX-2.
Grossesse et femmes en âge de procréer, en l'absence d'une contraception efficace. Dans les deux espèces animales étudiées, le célécoxib a entraîné des malformations. Dans l'espèce humaine, le risque au cours de la grossesse n'est pas connu mais ne peut être exclu.
Allaitement.
Insuffisance hépatique sévère (albumine sérique < 25 g/l ou score de Child-Pugh ≥10).
Patients ayant une clairance de la créatinine estimée < 30 ml/min.
Maladie inflammatoire de l'intestin.
Insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV).
Cardiopathie ischémique avérée, artériopathie périphérique et/ou antécédent d'accident vasculaire cérébral.

EFFETS INDESIRABLES

:
Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques sur le célécoxib et de l'expérience de surveillance (termes préférésMedDRA)[1,2]

Système Organe	Fréquence des effets indésirables					
Organe		Fréquents	Peu fréquents			
Infections et infestations		Sinusite, infection des voies resp supé phar infec de l' urina				
			Anémie			
					(don hém intra fatal mén asep épile aggr l'épil ague anos	
				Hém l'oeil		

Affections cardiaques			palp tach			
Affections vasculaires						
Affections gastro-intestinales			gast stom infla gast (don aggr l'infla gast	Hém gast e[4], ulcè duod ulcè gast ulcè oeso ulcè intes ulcè côlo perfo intes oeso		
				mélé panc colite		
		(incl un p géné			Derm exfo éryth polym synd Stev John nécr épid toxiq réac méd se avec éosi et sy systé (DRE pust exan e aigu géné (PEA derm bulle	

		Sync pseu oede périp ntion liqui				

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation des médicaments est importante. Il permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.Les professionnels de la santé sont invités à signaler tout effet indésirable suspecté via l'outil de déclaration des effets indésirables TMDA ; site Web : https://imis.tmda.go.tz/ arrt ou recherchez TMDAoutil de signalement des effets indésirables dans le Google Play Store.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Interactions pharmacodynamiques

Anticoagulants:

L'activité anticoagulante devra être contrôlée chez les patients prenant de la warfarine ou des produits similaires, particulièrement dans les premiers jours qui suivront l'initiation ou la

modification de la posologie de célécoxib car ces patients ont un risque augmenté de complications hémorragiques. Pour cette raison, la prise d'anticoagulants oraux doit s'accompagner d'une étroite surveillance du taux de prothrombine INR des patients, principalement lors des premiers jours suivant l'initiation du traitement par célécoxib ou lors d'un changement de la posologie du célécoxib. Des hémorragies, dont certaines d'issue fatale, associées à un allongement du taux de prothrombine et de l'INR (taux de prothrombine) ont été observées chez des patients, notamment chez des sujets âgés, recevant de façon concomitante du célécoxib et de la warfarine.

Anti-hypertenseurs

Les AINS peuvent réduire les effets des médicaments anti-hypertenseurs, dont les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les diurétiques et les bêta-bloquants. Comme pour les AINS, le risque d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, peut être augmenté chez certains patients ayant une fonction rénale altérée (par exemple : patients déshydratés, patients prenant des diurétiques ou patients âgés) lors de l'association des IEC, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, et/ou des diurétiques avec les AINS, y compris le célécoxib. Par conséquent, cette association devra être administrée avec prudence, en particulier chez les sujets âgés. Les patients devront être correctement hydratés et la fonction rénale devra être surveillée après l'instauration du traitement concomitant, puis de façon périodique.

Au cours d'une étude clinique effectuée pendant 28 jours sur des patients atteints d'hypertension de stade I et II, contrôlée par le lisinopril, l'administration de 200 mg de célécoxib deux fois par jour n'a pas entraîné d'augmentation cliniquement significative de la pression artérielle systolique ou diastolique moyenne, comparativement au placebo. L'évaluation a été effectuée par surveillance ambulatoire de la pression artérielle pendant 24 heures. Parmi les patients traités par 200 mg de célécoxib deux fois par jour, 48 % d'entre eux ont été considérés comme non répondeurs au lisinopril lors de la visite clinique finale contre 27 % des patients traités par placebo (ont été définis comme non répondeurs, les sujets dont la pression artérielle diastolique mesurée au tensiomètre > 90 mmHg ou dont l'augmentation de la pression artérielle diastolique était de plus de 10 % comparativement à l'inclusion), cette différence était statistiquement significative.

Ciclosporine et Tacrolimus

L'administration conjointe des AINS avec la ciclosporine ou le tacrolimus peut augmenter la néphrotoxicité de la ciclosporine ou du tacrolimus, respectivement. La fonction rénale devra être surveillée en cas d'association du célécoxib avec l'un de ces médicaments.

Acide acétylsalicylique

Le célécoxib peut être utilisé en association avec une faible dose d'acide acétylsalicylique mais ne peut se substituer à l'acide acétylsalicylique dans le cadre de la prévention CV. Dans les études soumises, comme avec d'autres AINS, un risque augmenté d'ulcération gastro-intestinale ou d'autres complications gastro-intestinales a été mis en évidence lors de l'administration concomitante de faibles doses d'acide acétylsalicylique

, en comparaison à l'utilisation de célécoxib seul.

Interactions pharmacocinétiques

Effets du célécoxib sur les autres médicaments

Inhibition du CYP2D6

Le célécoxib est un inhibiteur du cytochrome CYP2D6. Les concentrations plasmatiques des médicaments substrats de cette enzyme peuvent être augmentées en cas d'association avec le célécoxib. Les médicaments métabolisés par le CYP2D6 sont, par exemple, les antidépresseurs (tricycliques et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques, les antiarythmiques, etc. La posologie des substrats du CYP2D6 dont la dose est adaptée pour chaque patient, pourra être réduite si besoin au début d'un traitement par le célécoxib ou augmentée lors de l'arrêt du traitement par le célécoxib.

L'administration concomitante de 200 mg de célécoxib deux fois par jour a abouti à des concentrations plasmatiques multipliées par 2,6 et 1,5 de dextrométhorphane et de métoprolol (substrats du CYP2D6), respectivement. Ces augmentations sont dues à l'inhibition du métabolisme des substrats du CYP2D6 par le célécoxib.

Inhibition du CYP2C19 Des études in vitro ont montré que le célécoxib était susceptible d'inhiber le métabolisme catalysé par le cytochrome CYP2C19. La significativité clinique de cette observation in vitro n'est pas connue. Les médicaments métabolisés par le CYP2C19 sont, par exemple, le diazépam, le citalopram et l'imipramine.

Méthotrexate

Chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, le célécoxib n'a pas d'effet statistiquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques (clairance plasmatique ou rénale) du méthotrexate (aux doses utilisées en rhumatologie). Toutefois, une surveillance adéquate de la toxicité du méthotrexate devra être envisagée lors de l'association de ces deux médicaments.

Lithium

Chez le sujet sain, l'administration concomitante de 200 mg, deux fois par jour, de célécoxib et 450 mg, deux fois par jour, de lithium a entraîné une augmentation moyenne de 16% du Cmax et de 18% de l'aire sous la courbe (ASC) du lithium. Par conséquent, les patients traités par le lithium devront être étroitement surveillés lors de l'introduction ou de l'arrêt du célécoxib.

Contraceptifs oraux Lors d'une étude d'interactions, le célécoxib n'a pas eu d'effets cliniquement significatifs sur les paramètres pharmacocinétiques de contraceptifs oraux (1 mg noréthistérone/ 35 µg éthinylestradiol).

Glibenclamide/ Tolbutamide

Le célécoxib n'affecte pas les paramètres pharmacocinétiques du tolbutamide (substrat du CYP2C9) ou du glibenclamide de façon cliniquement significative.

Effets des autres médicaments sur le célécoxib

Métaboliseurs lents du

CYP2C9
Chez les sujets métaboliseurs lents du CYP2C9, présentant une exposition systémique accrue au célécoxib, un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP2C9, tels que le fluconazole, pourrait encore accroître l'exposition au célécoxib. Il convient d'éviter de telles associations chez les métaboliseurs lents connus du CYP2C9.

Inhibiteurs et inducteurs du CYP2C9
: Le célécoxib étant principalement métabolisé par le cytochrome CYP2C9, il devra être utilisé à la moitié de la dose recommandée chez les patients traités par le fluconazole. L'utilisation concomitante d'une dose unique de 200 mg de célécoxib et de 200 mg, une fois par jour, de fluconazole, inhibiteur puissant du CYP2C9, a résulté en une augmentation moyenne du Cmax de 60% et de l'ASC de 130% du célécoxib. L'utilisation concomitante avec des inducteurs du CYP2C9 tels que la rifampicine, la carbamazépine, ou les barbituriques peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques du célécoxib.
Kétoconazole et Antiacides
: Il n'a pas été observé de modification des paramètres pharmacocinétiques du célécoxib avec le kétoconazole ou les antiacides.
Population pédiatrique
Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS:

Effets gastro-intestinaux (GI):
Des complications gastro-intestinales hautes et basses (perforations, ulcères ou hémorragies [PUH]), dont certaines d'issue fatale, ont été observées chez des patients traités par célécoxib.
La prudence sera de rigueur chez les patients les plus à risque de développer une complication gastro-intestinale avec les AINS les sujets âgés, les patients également traités par d'autres AINS, ou par des médicaments antiplaquettaires (tel que l'acide acétylsalicylique), ou par des glucocorticoïdes de façon concomitante, les patients consommant de l'alcool, ou les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale tels qu'ulcère et hémorragie.
Il existe une majoration du risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (ulcération gastro-intestinale ou autres complications gastro-intestinales) hautes et lorsque le célécoxib est utilisé en association avec l'acide acétylsalicylique (même à de faibles posologies). Une différence significative au niveau de la tolérance gastro-intestinale entre l'association inhibiteurs sélectifs de la COX-2 et acide acétylsalicylique comparée à l'association AINS et acide acétylsalicylique n'a pas été démontrée dans les essais cliniques à long terme.

Utilisation concomitante d'AINS
L'utilisation concomitante de célécoxib et d'un AINS autre que l'aspirine doit être évitée.
Effets cardiovasculaires
En comparaison au placebo, une augmentation du nombre d'événements cardiovasculaires (CV) graves, principalement des infarctus du myocarde, a été observée dans une étude au long cours chez les patients présentant des polypes adénomateux sporadiques traités par le célécoxib à des doses de 200 mg deux fois par jour et 400 mg deux fois par jour.
En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires du célécoxib en fonction de la dose et de la durée du traitement, ce médicament doit être prescrit à la dose minimale journalière efficace pendant la période la plus courte possible. Les AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, ont été associés à un risque accru d'événements indésirables cardiovasculaires et thrombotiques lorsqu'ils sont pris à long terme. L'ampleur exacte du risque associé à une dose unique n'a pas été déterminée, ni la durée exacte du traitement associée à un risque accru. La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient devront être réévaluées périodiquement, en particulier chez les patients atteints d'arthrose. Les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (par exemple, hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) devront être traités avec le célécoxib uniquement après une évaluation approfondie.
En raison de leur absence d'effets anti-plaquettaires, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ne peuvent se substituer à l'acide acétylsalicylique dans la prévention des maladies cardiovasculaires thromboemboliques. Par conséquent, les traitements antiagrégants plaquettaires ne doivent pas être arrêtés.
Rétention hydrique et oedèmes
Comme avec d'autres médicaments connus pour inhiber la synthèse des prostaglandines, une rétention hydrique et des oedèmes ont été observés chez des patients traités par le célécoxib. Par conséquent le célécoxib devra être administré avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'insuffisance cardiaque, de dysfonction ventriculaire gauche ou d'hypertension artérielle et chez les patients avec des oedèmes pré-existants quelle qu'en soit l'origine car l'inhibition des prostaglandines peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et une rétention hydrique. Des précautions seront également nécessaires chez les patients traités par des diurétiques ou présentant un risque

d'hypovolémie.

Hypertension

Comme tous les AINS, le célécoxib peut entraîner une hypertension ou aggraver une hypertension préexistante, augmentant ainsi l'incidence d'évènements cardiovasculaires. Une surveillance étroite de la pression artérielle au début du traitement par célécoxib puis au cours du traitement doit donc être effectuée.

Effets hépatiques et rénaux

L'existence d'une altération de la fonction hépatique ou rénale, et particulièrement d'un dysfonctionnement cardiaque, est plus probable chez les sujets âgés. Par conséquent, une surveillance médicale appropriée doit être assurée.

Les AINS, célécoxib inclus, peuvent être responsables d'une toxicité rénale. Les essais cliniques réalisés avec le célécoxib ont montré des effets rénaux similaires à ceux observés avec les AINS comparateurs.

Les patients les plus à risque de développer une toxicité rénale sont les patients atteints d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque, de troubles hépatiques, ceux prenant des diurétiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ainsi que les sujets âgés. Il convient de surveiller étroitement ces patients lorsqu'ils suivent un traitement par le célécoxib.

Quelques cas de réactions hépatiques graves ont été rapportés avec le célécoxib, parmi lesquelles des hépatites fulminantes (certaines d'issue fatale), nécroses hépatiques et insuffisances hépatiques (certaines d'issue fatale ou nécessitant une greffe du foie). Dans les cas pour lesquels le délai de survenue était rapporté, la plupart des réactions hépatiques graves sont apparues dans le mois suivant le début du traitement par célécoxib.

Au cours du traitement, des mesures appropriées seront prises et l'arrêt du traitement par célécoxib doit être envisagé s'il existe une quelconque détérioration fonctionnelle des organes sus mentionnés.

Inhibition du CYP2D6

Le célécoxib inhibe le CYP2D6. Même s'il n'est pas un puissant inhibiteur de cette enzyme, une diminution de la posologie peut être nécessaire pour les médicaments dont la dose est adaptée pour chaque patient et qui sont métabolisés par le CYP2D6.

Métaboliseurs lents du CYP2C9

Les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2C9 doivent être traités avec précaution.

Réactions cutanées et réactions d'hypersensibilité systémique

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'issue fatale, incluant la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, ont été très rarement rapportées en association avec l'utilisation de célécoxib. Le risque de survenue de ces effets semble être le plus élevé en début de traitement, l'apparition de ces effets se situant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement.

De graves réactions d'hypersensibilité (incluant anaphylaxie, oedème de Quincke et éruption cutanée d'origine médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), ou syndrome d'hypersensibilité) ont été

rapportées chez les patients recevant du célécoxib. Les patients présentant des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à tout autre médicament peuvent présenter un risque accru de réactions cutanées graves ou d'hypersensibilité. Le célécoxib doit être arrêté dès les premiers signes de rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Effets généraux

Le célécoxib peut masquer une fièvre et d'autres signes d'inflammation.

.

Utilisation avec des anticoagulants oraux

Chez des patients traités conjointement par warfarine, des hémorragies graves, dont certaines d'issue fatale, ont été rapportées. Un temps de prothrombine (INR) augmenté a été rapporté avec des traitements concomitants. Il devra donc être étroitement surveillé chez les patients recevant de la warfarine/des anticoagulants oraux de type coumarine, particulièrement lors de l'initiation du traitement par célécoxib ou en cas de modification de la posologie de célécoxib. L'utilisation concomitante d'anticoagulants et d'AINS est susceptible d'augmenter le risque d'hémorragie. La prudence sera de rigueur en cas de coadministration du célécoxib avec la warfarine ou d'autres anticoagulants oraux, y compris avec les nouveaux anticoagulants (par exemple : apixaban, dabigatran et rivaroxaban).

Excipients

Les gélules de célécoxib de 100 mg et 200 mg contiennent du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines Les patients qui présentent des étourdissements, des vertiges ou une somnolence lors de la prise de célécoxib, devront s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

Grossesse et allaitement:

Grossesse

Les études réalisées chez l'animal (rats et lapins) ont mis en évidence une toxicité sur les fonctions de reproduction incluant des malformations. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines pourrait avoir un effet délétère sur la grossesse. Des données issues d'études épidémiologiques orientent vers une augmentation du risque de fausse-couches spontanées après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Dans l'espèce humaine, le risque au cours de la grossesse est inconnu mais ne peut être exclu. Comme les autres médicaments inhibant la synthèse des prostaglandines, le célécoxib peut entraîner une inertie utérine et une fermeture prématurée du canal artériel lors du dernier trimestre de la grossesse. Pendant le

deuxième ou le troisième trimestre de la grossesse, les AINS y compris célécoxib peuvent provoquer un dysfonctionnement rénal foetal qui peut se traduire par une réduction du volume du liquide amniotique ou un oligoamnios dans les cas graves. De tels effets peuvent apparaître rapidement après l'instauration du traitement et sont en général réversibles.
Le célécoxib est contre-indiqué au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer. En cas de découverte d'une grossesse au cours du traitement, le célécoxib devra être arrêté.

Allaitement

Le célécoxib est excrété dans le lait des rates à des concentrations similaires à celles retrouvées dans le plasma. L'administration de célécoxib à un nombre restreint de femmes qui allaitent a mis en évidence un très faible passage de célécoxib dans le lait maternel. Les patientes traitées par célécoxib ne devront pas allaiter.

Fertilité

En raison de leur mécanisme d'action, l'utilisation d'AINS, dont le célécoxib, peut retarder ou empêcher la rupture des follicules ovariens, ce qui a été associé à une stérilité réversible chez certaines femmes.

Données de sécurité précliniques:

Les données de sécurité non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, de mutagénicité ou de carcinogénicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme en plus de ceux mentionnés en rubriques du RCP.
À des doses orales ≥150 mg/kg/jour (environ 2 fois l'exposition humaine telle que mesurée par l'ASC0-24 à 200 mg deux fois par jour), le célécoxib a entraîné une augmentation de l'incidence des communications interventriculaires, un événement rare, et des anomalies foetales telles que des fusions de vertèbres, des fusions de sternèbres et des malformations des sternèbres chez les lapins traités pendant toute la durée de l'organogenèse. Une augmentation dose-dépendante des hernies diaphragmatiques a été observée quand les rats recevaient du célécoxib à des doses orales ≥30 mg/kg/jour (environ 6 fois l'exposition humaine telle que mesurée par l'ASC0-24 à 200 mg deux fois par jour) pendant toute la durée de l'organogenèse. Ces effets sont attendus suite à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Chez le rat, l'exposition au célécoxib pendant les phases précoces du développement embryonnaire a provoqué des pertes pré et post implantatoires, ainsi qu'une diminution de la survie embryofoetale. Le célécoxib est excrété dans le lait des rates. Lors d'une étude de péri et post natalité chez le rat, une toxicité a été observée chez les petits.
Au cours d'une étude de toxicité de 2 ans, une augmentation des thromboses non surrénaliennes a été observée à des doses élevées chez le rat mâle.

SURDOSAGE :

Il n'existe aucune expérience clinique de surdosage. Des doses uniques jusqu'à 1200 mg et des doses répétées jusqu'à 1200 mg, deux fois par jour, ont été administrées pendant 9 jours à des sujets sains sans provoquer d'effets indésirables cliniquement significatifs. En cas d'éventuel surdosage, une prise en charge médicale adaptée est nécessaire, par exemple

évacuation du contenu gastrique, surveillance clinique et, si nécessaire, un traitement symptomatique. Il est peu probable que la dialyse soit un moyen efficace d'élimination du médicament en raison de sa forte liaison aux protéines.

Durée de conservation
36 mois

STOCKAGE:
Conserver en dessous de 30° C dans un endroit sec. Protéger de la lumière. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

PRESENTATION
Blister Alu /Clear PVC / PVdC de 10 capsules

FABRIQUÉ PAR MACLEODS PHARMACEUTICALS LTD.
Off : Atlanta Arcade, Church Road, Andheri-Kurla Road, Andheri (East) Mumbai - 400 059, INDIA.