

CELCOX

CELECOXIB

SCHEDULING STATUS

NS2

PROPRIETARY NAME (AND DOSAGE FORM):

CELCOX 100 capsules; CELCOX 200 capsules

COMPOSITION

CELCOX 100: Each capsule contains 100 mg of celecoxib; CELCOX 200: Each capsule contains 200 mg of celecoxib

Product also contains the following inactive ingredients:

Croscarmellose sodium, gelatine, lactose monohydrate, magnesium stearate, povidone (PVP-K30), purified water, sodium lauryl sulphate, titanium dioxide (E171),

PHARMACOLOGICAL CLASSIFICATION

A 3.1 Antirheumatics (anti-inflammatory agents)

PHARMACOLOGICAL ACTION

Pharmacodynamics:

Celecoxib is a specific cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor, nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID). COX-2 inhibition blocks the production of inflammatory prostanoïds, in particular prostaglandin E₂. As COX-2 is responsible for the response to inflammatory stimuli causing inflammation, pain and oedema; inhibition of COX-2 results in analgesic, anti-pyretic and anti-inflammatory action.

Pharmacokinetics:

Absorption

After an oral dose the peak plasma levels occur at 2-4 hours. If celecoxib is dosed with a high fat meal there is a delayed absorption with a T_{max} of approximately 4 hours and a 20 % increase in bioavailability.

Distribution

With celecoxib showing linear and dose proportional pharmacokinetics; 97 % plasma protein binding is concentration independent. At therapeutic plasma concentrations celecoxib preferably binds to erythrocytes. C_{ss} and AUC are increased in lower weight individuals. The study sate volume of distribution is about 500 l / 70 kg with a single 200 mg dose. There is evidence that celecoxib crosses the blood brain barrier.

Metabolism

Celecoxib is metabolised by the liver by glucuronidation, hydroxylation and oxidation. CYP2C9 metabolises celecoxib and celecoxib inhibits CYP2D6.

Elimination

Celecoxib is excreted mainly as the metabolites carboxylic acid and glucuronide in the faeces and urine, with less than 1 % of unchanged drug being excreted in urine. The rate of clearance is approximately 5100 ml/min with an elimination half life of 8-12 hours after multiple dosing.

Special Populations

Renal Impairment:

There is no significant relationship between celecoxib clearance and creatine clearance. There should be no decrease in glomerular filtration rate during treatment with celecoxib in patients with renal insufficiency.

Hepatic impairment:

As celecoxib is metabolised via the liver, it is expected that there will be an accumulation of celecoxib in plasma concentrations in patients with moderate and severe hepatic impairment.

INDICATIONS

CELCOX is used to treat:

- The symptoms of pain and inflammation in rheumatoid arthritis and osteoarthritis.
- Musculoskeletal pain
- Post-operative pain
- Ankylosing spondylitis
- Primary dysmenorrhoea

CONTRA-INDICATIONS

CELCOX is contra-indicated in the following circumstances:

- Hypersensitivity to any of the ingredients, including excipients.
- Sulphonamide hypersensitivity
- Allergic type reactions, asthma or urticaria brought on by NSAIDs (aspirin) or other COX-2 inhibitors
- Severe hepatic and/or renal impairment
- Cerebrovascular disease, peripheral arterial disease and/or ischaemic heart disease
- Coronary artery bypass surgery, peri-operative analgesia.

WARNINGS AND SPECIAL PRECAUTIONS

CELCOX may predispose gastro-intestinal events, cutaneous reactions, cerebrovascular events or cardiovascular events which can be fatal.

Gastro-intestinal effects:

Upper gastro-intestinal ulcers, bleeds or perforations can occur in patients treated with CELCOX. The patients that are at risk of experiencing these complications are patients: with gastrointestinal disease (or history thereof), with cardiovascular disease, using concomitant Aspirin or the elderly.

Serious Skin Reactions:

Toxic epidermal necrolysis, exfoliative dermatitis, Stevens-Johnson syndrome are some of the serious and sometimes fatal skin reactions that could be associated with the use of CELCOX. At the first incidence of mucosal lesions, shin rash or any symptoms of hypersensitivity, CELCOX should be stopped immediately. The incidence of these reactions is normally within the first month of treatment.

Celecoxib has a sulphonamide moiety, treatment should be avoided in patients which are susceptible sulphonamide sensitivity and/or to NSAID induced, asthma, cete rhinitis or urticaria.

Cardiovascular Effect:

Caution is advised when patients have the following risk factors: hypertension, diabetes, hypercholesterolaemia and smoking; as CELCOX could increase risk in cardiovascular events when higher doses and extended duration is used in patients. Even with no prior history, doctors and patients should be aware of these cardiovascular events.

These cardiovascular events may include stroke, thrombotic events and myocardial infarction.

CELCOX does not provide protective action against ischaemic cardiac events as celecoxib does not have the intrinsic antiplatelet activity of aspirin.

Treatment exceeding 12 weeks in osteoarthritis and 24 weeks in rheumatoid arthritis; the safety and efficacy has not yet been established.

Due to the inhibition of prostaglandin synthesis; oedema and fluid retention are a possibility. Therefore caution is required in patients that have conditions that predispose them to worsened fluid retention for example compromised cardiac function. Close monitoring is required for patients with hypertension or congestive heart failure.

Anaphylactic Reactions – allergic reaction can occur with CELCOX (see CONTRAINDICATIONS).

As there is the possibility of an increase in prothrombin time (INR) with the concomitant use of Warfarin and CELCOX there is also a risk of serious bleeding events. Caution and monitoring should be exercised in patients starting on CELCOX.

Patients with renal or hepatic impairment should be closely monitored. Dehydrated patients should be rehydrated before treatment starts.

CELCOX contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the lapp lactose deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take CELCOX.

Effects on ability to drive and use machines:

On the basis of the pharmacodynamic profile, reported adverse reactions CELCOX has no or negligible influence on driving and operating machines

INTERACTIONS

- CELCOX inhibits the isoenzyme CYP2D6 and may therefore affect products that are metabolised by this enzyme.

- As metabolism of CELCOX is mediated by cytochrome P450 isoenzyme CYP2C9, changes in plasma concentrations are to be expected with the use of other products that either induce or inhibit cytochrome P450 isoenzyme CYP2C9.

For example, concomitant use of fluconazole results in a two-fold increase in celecoxib plasma concentrations due to the inhibition of celecoxib metabolism via P450 CYP2C9 by fluconazole. It is recommended that if concomitant use is required that the lowest dose of CELCOX is used.

- Angiotension Converting Enzyme (ACE) inhibitors used with CELCOX may result in an increase in nephrotoxicity, hyperkalaemia and a reduced effect of the antihypertensive effect of the ACE inhibitor.

- Warfarin: concomitant use with warfarin has been known to increase the prothrombin time (INR)

- Lithium: there may be an increase in lithium plasma levels so patients should be closely monitored when CELCOX is introduced or withdrawn in patient that are taking Lithium.

- Aspirin: CELCOX is not a substitute for aspirin. Concomitant use may increase the risk of gastro-intestinal complications however CELCOX can be used with small doses of aspirin.

PREGNANCY AND LACTATION

The safety of CELCOX in pregnancy and lactating women has not been established and therefore the use thereof during pregnancy and lactation is not recommended.

Due to the inhibition of prostaglandin synthesis premature closure of the ductus arteriosus and uterine inertia may occur and therefore CELCOX should be avoided.

DOSAGE AND DIRECTIONS FOR USE

Due to the increased risk of cardiovascular complications with an increase in duration and dose, the shortest duration and lowest effective dose should be used.

The below daily recommended doses are suggested for the following conditions:

- Rheumatoid Arthritis: 100 or 200 mg twice daily
- Osteoarthritis 200 mg either as a single dose or as a divided dose. Doses can be increased to 400 mg.
- Ankylosing spondylitis: 200 mg daily or 100 mg twice daily. Some patients can have 400 mg daily.
- Mild to moderate post-operative pain: 200 mg daily. This can be increased to twice daily.
- Post dental surgery pain: 100, 200 or 400 mg daily. Dose intervals should not be less than 4 hourly.
- Mild to moderate primary dysmenorrhoea: On the first day, 400 mg initially followed by 200 mg if needed. On remaining days 200 mg twice daily.
- Mild to moderate musculoskeletal pain: 200 mg twice daily

SIDE-EFFECTS

- Blood and the lymphatic system disorders

Less Frequent: Echinymosis, thrombocytopenia, anaemia

Frequency unknown: Eosinophilia, agranulocytosis, neutropenia

- Immune system disorders

Frequent: Allergic reaction

Frequency unknown: Angioedema, anaphylaxis

Frequent: Insomnia

Less Frequent: Anxiety, somnolence

Frequency unknown: Depression, confusion, hallucinations

- Nervous system disorders

Frequent: Dizziness, hypertension

Frequency unknown: Headache, nervousness, vertigo, drowsiness, aseptic meningitis, ageusia, anosmia

- Eye disorders

Less Frequent: Blurred vision

Frequency unknown: Visual disturbances

- Ear and labyrinth disorders

Less Frequent: Tinnitus

- Cardiac disorders

Frequent: Peripheral oedema

Less Frequent: Arrhythmia, palpitations, hypertension, tachycardia

Frequency unknown: Cardiac failure, congestive heart failure, cardiovascular thrombotic events, myocardial infarction, stroke

- Vascular disorders

Less Frequent: Flushing

Frequency unknown: Vasculitis

- Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Frequent: Coughing, rhinitis, bronchitis, upper respiratory tract infection, pharyngitis, sinusitis

Frequency unknown: Anaphylaxis, bronchospasm, alveolitis, pulmonary eosinophilia

- Gastrointestinal disorders

Frequent: Diarrhoea, flatulence, abdominal pain, dyspepsia, tooth disorder

Less Frequent: Vomiting

Frequency unknown: Nausea, gastrointestinal discomfort, gastrointestinal bleeding, intestinal perforation, peptic ulceration (oesophageal, gastric, duodenal)

- Hepato-biliary disorders

Frequency unknown: Hepatototoxicity, pancreatitis, colitis, elevated hepatic enzymes, liver failure, hepatitis

- Skin and subcutaneous tissue disorders

Frequent: Pruritis, rash

Less Frequent: Urticaria, alopecia

Frequency unknown: Exfoliative dermatitis, toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, bullous eruptions photosensitivity

- Renal and urinary disorders

Frequent: Urinary tract infection

Frequency unknown: Nephrotoxicity (nephritic syndrome and interstitial nephritis), haematuria, nephropathy, renal failure,

- Reproductive system and breast disorders

Frequency unknown: Menstrual disorder

- General disorders

Frequent: Flu like symptoms

Frequency unknown: Fever, fluid retention

- Injury and poisoning

Frequent: Accidental injury

Frequent: Accidental injury

KNOWN SYMPTOMS OF OVER-DOSAGE AND PARTICULARS OF ITS TREATMENT

There have been no reported cases of CELCOX overdose. Treatment should be symptomatic and supportive. Forced diuresis, haemoperfusion or haemodialysis are unlikely to be beneficial. Activated charcoal may be of benefit if within 1 hour of ingestion.

IDENTIFICATION

CELCOX 100 mg capsules are opaque white with blue bands on cap and body reverse printed white on blue bands with markings 100 on the body.

CELCOX 200 mg capsules are opaque, white with gold bands on cap and body reverse printed white on gold bands with markings 200 on the body.

PRESENTATION

The capsules are packaged in blister strips of 10 capsules consisting of a 250 transparent PVC and 0.02 mm Aluminium foil blister.

Blister strips of: 10, 30 and 60

STORAGE INSTRUCTIONS

Store at or below 25 °C. Protect from light and moisture

Keep the blisters in the outer carton until required for use

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN.

REGISTRATION NUMBER

CELCOX 100 Reg. No. 15/3.1/109; CELCOX 200 Reg. No. 15/3.1/110

NAME AND BUSINESS ADDRESS OF THE HOLDER OF THE CERTIFICATE OF REGISTRATION

Trinity Pharma (Pty) Limited
Oval Business Park, Wanderers Building, Unit 1B, Office A

Cnr Sloane and Meadowbrook Close

Bryanston

2194

DATE OF PUBLICATION OF THE PACKAGE INSERT

2 April 2015

PORTUGUÊS

Estatuto de agendamento

NS2

Denominação comum e formato de apresentação

CELCOX 100 cápsulas / CELCOX 200 cápsulas

Composição

CELCOX 100: Cada cápsula contém 100 mg de celecoxib / CELCOX 200: Cada cápsula contém 200 mg de celecoxib

Este produto contém os seguintes ingredientes inativos:

Croscarmellose de sódio, gelatina, monohidratos, estearato de magnésio, povidona (PVP-K30), água purificada, laurilsulfato de sódio, dióxido de titânio (E171)

Classificação Farmacológica

Anti-reumático (agente anti-inflamatório)

Ação Farmacológica

Farmacodinâmica:

Celecoxib é um anti-inflamatório sem esteróides (MAISE) que pretende à família dos inibidores de cicloxigenase específico (COX-2). A inibição de COX-2 bloqueia a produção de prostanoïds inflamatórios, em particular a prostaglandina E₂. Visto que COX-2 é responsável pela resposta à estimulação inflamatória, causando inflamação, dor e edema; a inibição de COX-2 tem uma ação analgésica, anti-pirética e anti-inflamatória.

Farmacocinética

Absorção

Celecoxib é facilmente absorvido, e atinge os níveis máimos de concentração plasmática (C_{max}) em cerca de 2 a 3 horas, depois da sua ingestão.

Se Celecoxib for tomado junto com uma refeição rica em gorduras, há um atraso na absorção de aproximadamente 3 a 4 horas, assim como um aumento de 20 % na biodisponibilidade.

Distribuição

Celecoxib exibe propriedades farmacocinéticas lineares e proporcionais à dose; 97 % do processo de ligação às proteínas plasmáticas é independente da concentração.

Em concentrações plasmáticas terapêuticas, Celcox liga-se preferencialmente a eritrócitos.

C_{ss} e AUC aumentam em indivíduos de peso mais baixo. O estudo do volume de distribuição em estado estacionário é de à volta de 500 l / 70 kg com uma dose única de 200 mg. Existem evidências que demonstram que Celecoxib pode atravessar a barreira hemato-encefálica.

Metabolismo

Celecoxib é metabolizado no fígado através da glucuronidação, hidroxilação e oxidação. CYP2C9 metaboliza o celecoxib e celecoxib inibe o CYP2D6.

Eliminação

Celecoxib é expelido primariamente nas fezes e na urina na forma de ácido carboxílico e glucuronídeos, com menos de 1% do medicamento sem alterações evacuado na urina. A variabilidade inter-individual à exposição do princípio ativo varia à volta de um fator 10.

Em doses terapêuticas, o celecoxib tem um perfil farmacocinético independente da dose e do tempo.

A taxa de liquidação é aproximadamente de 5100 ml/min, com a vida média de eliminação sendo à volta de 8 a 12 horas depois de múltiplas doses.

Possíveis contra-indicações: Doentes Especiais

Insuficiência renal

Não existe uma relação significativa entre a eliminação de celecoxib e a eliminação de creatina. Não é passível de ocorrer uma diminuição da taxa de filtração glomerular durante o tratamento com celecoxib em pacientes com insuficiências renais.

Insuficiência hepática

Visto que celecoxib é metabolizado no fígado, é provável que exista uma acumulação de celecoxib na concentração plasmática de pacientes que sofram de insuficiência hepática moderada a grave.

Indicações

CELCOX é usado para tratamento de:

- Sintomas de dor e inflamação em casos de artrite reumatóide e osteoartrose.
- Dor musculoesquelética.
- Dores pós-operatórias.
- Espondilite anquilosante.
- Dismenorria primária.

Contra-indicações

CELCOX é contra-indicado nas seguintes circunstâncias:

- Hipersensibilidade a qualquer dos ingredientes, incluindo excipientes.
- Hipersensibilidade à sulfonamida
- Reações alérgicas, antecedentes de asma ou urticária causada por MAISE (aspirina) ou outros inibidores de COX-2
- Insuficiência renal e/ou hepática grave
- Doenças cerebrovasculares, doenças arteriais periféricas e/ou isquemia cardíaca grave
- Pacientes que tenham tido cirurgia de revascularização do miocárdio, analgesia peri-operatória

AVISOS E PRECAUÇÕES

CELCOX pode predispor a eventos gastrointestinais, reações cutâneas, eventos cerebrovasculares ou cardiovasculares que podem ser fatais.

Efeitos gastrointestinais:

Podem surgir em qualquer altura durante o tratamento: úlceras gastrointestinais, sangramento e perfuração, causados pelos anti-inflamatórios não-esteróides (MAISE). Os pacientes em riscos destas complicações normalmente têm: doenças gastrointestinais (or historial médico prévio), doenças cardiovasculares.

A administração em simultâneo de Celcox e ácido acetilsalicílico (mesmo quando utilizando doses muito baixas de ASA) potencia o risco de efeitos secundários gastrointestinais (úlceras e outras complicações). Algumas destas complicações tiveram resultados fatais.

Reações cutâneas Graves:

Reações raras incluem: necrólise epidérmica tóxica, dermatite exfoliante, Síndrome de Stevens-Johnson. Estas são algumas das reações cutâneas mais sérias e potencialmente fatais que podem ser associadas ao uso de CELCOX.

A primeira instância de lesões da mucose, erupções cutâneas ou quaisquer outros sintomas de hipersensibilidade, o enferme do miocárdio, CELCOX não providencia ação protetiva contra eventos isquémicos cardíacos visto que celecoxib não possui a atividade antiplaquetária da aspirina.

Em pacientes diagnosticados com osteoartrose confirmada por mais de 12 semanas, ou que tenham artrite reumatóide por mais de 24 semanas – a segurança e eficácia do tratamento com CELCOX ainda não foi confirmada. Devido à inibição de síntese da prostaglandina, edema e retenção de líquidos são uma possibilidade. Como tal, é necessário cuidado em pacientes com predisposição a condições que porem a retenção de líquidos, como por exemplo função cardíaca comprometida. Acompanhamento atento é necessário em pacientes com hipertensão ou insuficiência cardíaca congestiva.

Reações anafiláticas – reações alérgicas podem ocorrer com CELCOX (ver CONTRA-INDICAÇÕES)

Existe a possibilidade de um aumento de INR e no tempo de protrombina (ATP) com o uso conjunto de CELCOX e Warfarina, e como tal um risco de sangramento grave. Pacientes que iniciem um tratamento com CELCOX devem ser acompanhados e monitorizados.

Pacientes portadores de insuficiência renal ou hepática devem ser também atenciosamente monitorizados.

Pacientes que sofram de desidratação devem ser rehidratados antes de começar o tratamento.

As cápsulas de CELCOX contêm lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem ser medicados com CELCOX.

Efeitos na capacidade de guiar e/ou operar maquinaria:

Na base do perfil farmacodinâmico, reações adversas a CELCOX foram documentadas como não tendo nenhum efeito ou efeito insignificante na capacidade de guiar ou de operar maquinaria.

INTERAÇÕES

- CELCOX inibe a isoenzima CYP2D6 e como tal pode afetar produtos que sejam metabol

CELCOX

CELECOXIB

Frequência desconhecida: Angioedema, anafilaxia.

- Distúrbios do foro psiquiátrico:
 - Frequente:* insónias.
 - Infrequente:* ansiedade, torpor.
- Frequência desconhecida:** depressão, confusão, alucinações.
- Distúrbios do sistema nervosa:
 - Frequente:* tonturas, hipertonia.
- Frequência desconhecida:** dores de cabeça, nervosismo, vertigens, sonolência, meningite asséptica, aguesia, anosmia.
- Perturbações oculares:
 - Infrequente:* visão turva.
- Frequência desconhecida:** distúrbios visuais.
- Afeções do ouvido e labirinto:
 - Infrequente:* tinido.
- Distúrbios cardíacos:
 - Frequente:* edema periférico.
 - Infrequente:* arritmia, palpitações, hipertensão, taquicardia.
- Frequência desconhecida:** insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, eventos (trombóticos, tromboembólicos, trombogénicos) cardiovasculares, enfarte do miocárdio, AVC.
- Distúrbios vasculares:
 - Infrequente:* rubor.
- Frequência desconhecida:** vasculite.
- Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:
 - Frequente:* Tosse, rinite, bronquite, infeção do trato respiratório superior, faringite e sinusite.
- Frequência desconhecida:** Anafilaxia, broncoespamo, alveolite, eosinofilia pulmonar.
- Distúrbios gastrointestinais:
 - Frequente:* diarreia, flatulência, dores abdominais, dispepsia, problemas dentários.
 - Infrequente:* vômitos.
- Frequência desconhecida:** Náuseas, desconforto gastrointestinal, sangramento gastrointestinal, perfuração intestinal, úlcera péptica (esofágica, gástrica, duodenal).
- Distúrbios hepático-biliares:
 - Frequência desconhecida:* hepatotoxicidade, pancreatite, colite, elevação do nível de enzimas hepáticas, insuficiência hepática, hepatite.
- Afeções da pele e tecidos subcutâneos:
 - Frequente:* prurido, erupção cutânea.
 - Infrequente:* urticária, alopecia.
- Frequência desconhecida:** dermatite exfoliante, necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, fotossensibilidade, erupções cutâneas.
- Distúrbios urinários e renais:
 - Frequente:* infeção do trato urinário.
- Frequência desconhecida:** Nefrototoxicidade (síndrome nefrítica e nefrite tubulointersticial), hematúria, nefropatia, insuficiência renal.
- Distúrbios mamários e distúrbios no sistema reprodutivo:
 - Frequência desconhecida:* distúrbios menstruais.
- Distúrbios gerais:
 - Frequente:* sintomas semelhantes à gripe.
- Frequência desconhecida:** febre, retenção de fluidos.
- Lesões e envenenamento:
 - Frequente:* ferimentos acidentais.

SINTOMAS CONHECIDOS DE SOBREDOSAGEM E TRATAMENTO

Não existem casos documentados de sobredosagem com CELCOX. Como qualquer caso de sobredosagem, deve-se tratar os sintomas e providenciar medidas de suporte gerais. É improvável que diurese forçada, hemoperfusão ou hemodialise sejam eficazes. Carvão activo talvez seja benéfico se tomado dentro de 1 hora depois da sobredosagem.

IDENTIFICAÇÃO

Cápsulas de 100 mg CELCOX são de opacidade branca com barras azuis na tampa e corpo, com a inscrição "100" imprimida a branco nas barras azuis do corpo.
Cápsulas de 200 mg CELCOX são de opacidade branca com barras douradas na tampa e corpo, com a inscrição "200" imprimida a branco nas barras douradas do corpo.

APRESENTAÇÃO

As cápsulas são armazenadas em embalagens de folha de alumínio, constituídas a partir de PVC 250 transparente e folha de alumínio de 0,02 mm.
Embalagens de 10, 30 e 60 cápsulas.

PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25° C. Manter afastado da luz e humidade.
Mantenha as embalagens de alumínio dentro do pacote quando não necessário.
MANTER FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

NÚMERO DE REGISTO

CELCOX 100 Reg. No. 15/3.1/109; CELCOX 200 Reg. No. 15/3.1/110

NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DO CERTIFICADO DE REGISTO

Trinity Pharma (Pty) Limited
Oval Business Park, Wanderers Building, Unit 1B, Office A
Cnr Sloane and Meadowbrook Close
Bryanston
2194

NOME E ENDEREÇO DA SOCIEDADE DE MARKETING

Deopharma (PTY)Ltd
6 Hugelstr
Windhoek
Namibia

DATA DE PUBLICAÇÃO DO FOLHETO

2 April 2015

FRANÇAIS

INSCRIPTION AUX TABLEAUX

NS2

DÉNOMINATION COMUNE ET FORME POSOLOGIQUE:

CELCOX 100 GÉLULES / CELCOX 200 GÉLULES

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

CELCOX 100: Chaque gélule à 100 mg contient 100 mg de célécoxib / CELCOX 200: Chaque gélule à 200 mg contient 200 mg de célécoxib

Chaque gélule contient aussi les ingrédients inactifs suivants:

Excipients:

Les gélules de CELCOX à 100 mg et 200 mg contiennent les excipients suivants: croscarmellose sodique, gelatine, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, Povidone (K30), de l'eau purifié, dodécylsulfate de sodium et du dioxyde de titane (E171).

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

Antirhumatismal (anti-inflammatoires)

ACTION PHARMACOLOGIQUE

Pharmacodynamique:

Celécoxib est un anti-inflammatoire, non stéroïdien (AINS) qui appartient à la famille des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2). Célecoxib comme les autres AINS lutte contre la production des prostanoïdes inflammatoires, en particulier, les prostaglandines E2. Les AINS agissent en bloquant la formation d'une substance qui entraîne de l'inflammation et de la douleur. Il soulage la douleur et réduit l'enflure et l'inflammation; l'inhibition de la COX-2 a une action analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire.

Pharmacocinétiques:

Absorption

Le Célecoxib est facilement absorbé et atteint des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) environ 2 à 3 heures après la prise. La prise au cours des repas (repas riche en graisses) retarde l'absorption d'environ 3 à 4 heures et augmente la biodisponibilité (AUC) à 20%.

Distribution

Parce que le Célecoxib montre des propriétés pharmacocinétiques linéaires proportionnelles à la dose: La liaison aux protéines plasmatiques est de 97 % environ lors de taux plasmatiques thérapeutiques. Dans les concentrations de plasma thérapeutique Cécox se lie préférentiellement aux érythrocytes.

C_{max} et AUC augmentent chez les patients de poids plus faibles. L'étude de volume de distribution à l'état stationnaire est d'environ 500/70Kg avec une seule dose de 200 mg. Il y a des évidences que Célecoxib traverse la barrière hémato-encéphalique.

Métabolisme

Le célécoxib est métabolisé dans le foie par glucuronidation, hydroxylation et oxydation. CYP2C9 métabolise célécoxib et célécoxib inhibe CYP2D6.

Élimination

Celécoxib est principalement éliminé par métabolisation. Moins de 1% de la dose administrée est éliminé sous forme inchangée dans les urines.

La variabilité interindividuelle à l'exposition du principe actif varie d'un facteur 10 environ. Aux doses thérapeutiques, le célécoxib a un profil pharmacocinétique indépendant de la dose et du temps. La demi-vie d'élimination est de 8 à 12 heures.

Populations Particulières

Insuffisance Rénale

Il n'y a pas de relation significative entre la clairance de célécoxib et la clairance de créatinine. Il ne doit pas avoir une diminution dans les taux de filtrations glomérulaire pendant le traitement avec Celecoxib aux patients avec une insuffisance rénale.

Insuffisance Hépatique

Celécoxib est métaboliser par le foie. On doit attendre une accumulation de célécoxib dans les concentrations plasmatiques chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Indications

CELCOX est utilisé pour le traitement de:

- Des symptômes de douleur ou d'inflammation dans les cas de l'arthrite rhumatoïde ou de l'arthrose.
- Des douleurs musculo-squeletiques
- Des douleurs postopératoires
- Spondylarthrite ankylosante
- Dysménorrhées primaires

Contre –indications

CELCOX est contre-indiqué dans les circonstances suivantes:

- Hypersensibilité à l'un ou l'autre de ses ingrédients y compris les excipients;
- Hypersensibilité au sulphonamide
- des antécédents d'asthme, d'urticaire, ou des réactions de type allergique après la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre AINS (par ex. le naproxène, l'ibuprofène, le diclofénac, le méloxicam) ou autres inhibiteurs de la COX-2.
- Échec de foie ou de rein sévère;
- Affections cérébrovasculaire, affections artérielle périphérique et/ou affections ischémique cardiopathie confirmée cliniquement;
- Traitement des douleurs post-opératoires après bypass coronarien (respectivement utilisation d'une machine cœur-poumon).

Mises en garde et précautions

Celcox peut prédisposer les patients vulnérables à divers événements gastro-intestinal, des réactions cutanées et des événements cardiovasculaires qui peuvent être fatales.

Effets sur le tractus gastro-intestinal

Des ulcères, des hémorragies ou des perforations du tractus gastro-intestinal peuvent survenir à tout moment durant le traitement par des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ou non et ce, également sans signes d'appel ou indices anamnestiques.

L'administration simultanée de célécoxib et d'acide acétylsalicylique (même de faibles doses d'AAS) majore le risque d'effets secondaires gastro-intestinaux (ulcères et autres complications). Certaines de ces complications ont eu une issue fatale.

Sévère Réactions Cutanées

De très rares réactions cutanées sévères, incluant la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportées en relation avec la prise de célécoxib, certaines avec une issue mortelle (voir sous «Effets indésirables»). Des réactions sévères d'hypersensibilité (anaphylaxie et angioedème) ont été rapportées chez des patients qui avaient pris du célécoxib (voir sous «Effets indésirables»).

Le traitement doit être interrompu au moindre signe d'éruption cutanée, de lésion des muqueuses ou de signes évoquant une hypersensibilité. C'est en début de traitement que le risque semble le plus élevé, la plupart des réactions signalées étant survenues au cours du premier mois de traitement.

Les patients ayant une allergie connue aux sulfonamides ou à d'autres médicaments pourraient présenter un risque accru de développer des réactions cutanées sévères ou des réactions d'hypersensibilité (voir sous «Contre-indications»).

Effets sur le système cardiovasculaire

Les patients avec un risque considérable de survenue de problèmes cardiovasculaires (p.ex. hypertension, hyperliposémie, diabète sucré, tabagisme) ou avec une artériopathie oblitérante périphérique ne devraient être traités par du CELCOX qu'après une évaluation soigneuse des risques et bénéfices. (voir sous «Effets sur les reins, hypertension» et «Propriétés/Effets»).

CELCOX devrait être administré à la plus faible dose efficace possible et pendant une durée la plus courte possible du fait que le risque cardiovasculaire peut augmenter avec la dose et la durée du traitement.

La nécessité du traitement de même que la réponse à celui-ci devraient être régulièrement réévaluées, en particulier chez les patients souffrant d'ostéoarthrose (voir sous «Contre-indications»).

En raison de leur absence d'effets antiplaquettaires, 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.

Comme avec d'autres médicaments connus pour inhiber la synthèse des prostaglandines; oedèmes et une rétention hydrique ont été observés.

Par conséquent, le CELCOX devra être administrer 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 car l'inhibition des prostaglandines peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et une rétention hydrique.

Une surveillance étroite de la pression artérielle au début du traitement par le célécoxib puis au cours du traitement doit donc être effectuée.

Réactions cutanées et reactions d'hypersensibilité systémique peuvent survenir. (VOIR Contre-Indications).

Parce qu'il y a la possibilité d'une augmentation de l'INR et du temps de prothrombine avec l'utilisation concomitante de Warfarine et de Celcox il y a aussi le risque des hémorragies sévères. C'est pourquoi le célécoxib doit être administré avec précaution en association avec la warfarine ou d'autres anticoagulants oraux (voir sous «Interactions»).

Les patients avec une insuffisance rénale ou hépatique doivent être mis sur une surveillance étroite. Les patients deshydratés doivent être réhydratés avant de commencer le traitement.

Les gélules de CELCOX 100 mg et 200 mg contiennent du lactose. Ce médicament ne doit pas être utilisé par des personnes présentant une maladie métabolique rare comme une intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines:

Sur la base d'un profil pharmacodynamique, des réactions indésirables rapportées pendant un traitement au CELCOX ont été faible ou n'a pas d' influence à la conduite et l'utilisation de machines.

Interactions

- CELCOX est un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2D6, en conséquent il est probable qu'il peut affecter des produits qui sont métabolisés par cet enzyme.
- Le métabolisme de CELCOX est métabolisé par le cytochrome P450 l'isoenzyme CYP2C9, des changements dans les concentrations plasmatiques, pensant l'emploi d'autres produits qui activent ou inhibent cytochrome P450 l'isoenzyme CYP2C9, doivent être attendu.

Par exemple, l'usage concomitant de fluconazole augmente environ deux fois la concentration plasmatique du célécoxib. Fluconazole inhibe le métabolisme du célécoxib via P450 CYP2C9. Donc, lorsque cela est nécessaire, cette combinaison devrait être nommée à la dose minimale recommandée du célécoxib.

- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) utilisés avec le CELCOX peut entraîner dans une augmentation aux effets nephrotoxiques, risque d'hyperkaliémie et par conséquent, l'effet antihypertensive des inhibiteurs de l'ECA ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine peut être atténué.
- Warfarine – l'emploi concomitant de CELCOX et de la Warfarine a fait augmenter du taux de prothrombine INR des patients.
- Lithium – des hausses des concentrations plasmatiques de Lithium peut être signalée. Il convient de surveiller attentivement les patients prenant du lithium, au moment du début et après l'arrêt du du traitement au CELCOX.
- Aspirin - Le CELCOX peut être donné en association avec de faibles doses d'acide acétylsalicylique, mais il ne peut se substituer à l'acide acétylsalicylique pour la prévention cardiovasculaire. Des études cliniques ont démontré une potentialisation du risque d'ulcères et d'autres complications gastro-intestinales lors de l'administration simultanée de CELCOX ou d'un autre AINS et d'acide acétylsalicylique, même en faibles doses, par rapport au célécoxib.

Grossesse/Allaitement

Grossesse

L'innocuité de CELCOX pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie en conséquent, l'utilisation de cette médicament pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée. Le CELCOX est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes susceptibles de devenir enceintes. Le CELCOX doit être arrêté si une patiente devient enceinte pendant le traitement. À cause de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, l'obturation prématurée du canal artériel et la contractilité utérine peut se produire donc l'utilisation de CELCOX n'est pas recommandée.

Posologie/Mode d'emploi

Recommandations générales

CELCOX devrait être administré à la plus faible dose efficace possible et pour une durée la plus courte possible du fait que le risque cardiovasculaire peut augmenter avec la dose et la durée du traitement.

La dose de célécoxib et sa durée d'utilisation varient selon le trouble traité. Le célécoxib s'utilise à la dose utile la plus faible pour soulager la douleur:

- Arthrite rhumatoïde: 100 ou 200 mg deux fois par jour
- Ostéoarthrite: 200 mg soit en dose unique ou en deux doses fractionées Durant la journée, selon la façon la plus commode. On peut augmenter la dose quotidienne à 400 mg.
- Spondylarthrite ankylosante: 100 mg ou 200 mg par jour en dose unique. Quelques patients peuvent prendre 400 mg par jour.
- Des douleurs post-opératoire légère ou modérée: 200 mg par jour. On peut augmenter la dose quotidienne à deux fois para jour.
- Des douleurs après une chirurgie dentaire: 100, 200 ou 400 mg par jour. L'intervalle ne doivent pas être inférieur de moins de 4 heures.
- Dysménorrhées - des douleurs légères ou modérées: Le premier jour, 400 mg initialement, suivi par 200 mg si nécessaire. Les jours suivant 200 mg deux fois par jour.
- Douleur musculosquelettiques légère à modérée: 200 mg deux fois par jour.

Effets Secondaires

- Affections hématologiques et du système lymphatique
- Rare:* Les ecchymoses, la thrombocytopénie et l'anémie.
- Frequência indéterminée:* L'éosinophilie, l'agranulocytose et la neutropénie.
- Affections du système immunitaire
- Fréquent:* aggravation d'une allergie (hypersensibilité).
- Frequência indéterminée:* Oedème de Quincke, anaphylaxie.
- Fréquent:* Insomnie.
- Rare:* Anxiété-nervosité, Somnolence.

Frequência indéterminée: Dépression, confusion, allucinations.

- Affections du système nerveux

Fréquent: sensation vertigineuse, hypertension.

Frequência indéterminée: migraine, anxiété-nervosité, vertiges, somnolence, méningite aseptique, l'agueusie (absence du goût), anosmie.

- Affections oculaires

Rare: Vision floue.

Frequência indéterminée: Perturbation visuelle.

- Affections de l'oreille et du labyrinthe

Rare: Tinnit –Acouphènes occasionnels.

- Affections cardiaques

Fréquent: Oedème périphérique

Rare: Arythmie, palpitations, hypertension, tachycardia.

Frequência indéterminée: insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, des accidents cardiovasculaires thrombotiques, infarctus du myocarde et les accidents cérébrovasculaires.

- Affections vasculaires

Rare: sensation de chaleur (flush)

Frequência indéterminée: Vasculite

- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent: Toux, rhinite, bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, pharyngite, sinusite.

Frequência indéterminée: Anaphylaxie, bronchospasme, alvéolite, éosinophilie.

- Affections gastro-intestinales

Fréquent: diarrhée, flatulence, douleurs abdominales, dyspepsie, troubles dentaires.

Rare: Vomissements.

Frequência indéterminée: Nausées, d'inconforts gastro-intestinaux, hémorragies gastro-intestinales, perforation intestinale, ulcères du duodénum (de l'oesophage, gastrique, duodenal).

- Affections hépatobiliaires

Frequência indéterminée: Hépatotoxicité, pancréatite, aggravation d'une colite, augmentation des enzymes hépatiques, défaillance hépatique, hépatite.

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent: Prurit, eruption.

Rare: Urticaire, alopecie.

Frequência indéterminée: Dermateite exfoliative, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, dermatite bulleuse, photosensibilite.

- Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent: Infection urinaires.

Frequência indéterminée: Néphrotoxicité (néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, glomérulo-néphrite à lésions glomérulaires minimes), hématurie, néphropatie, insuffisance rénale.

- Affections des organes de reproduction et du sein

Frequência indéterminée: Troubles menstruels.

- Troubles généraux et anomalies

Fréquent: symptômes pseudo-grippaux (maladie pseudo-grippale).

Frequência indéterminée: Fièvre, rétention hydrique.

- Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Fréquent: symptômes pseudo-grippaux.

Frequência indéterminée: Fièvre, rétention hydrique.

- Des blessures et des empoisonnements

Fréquent: blessures accidentelles.

Surdosage

Il n'y a aucune rapports de surdosage au CELCOX. En cas de surdosage le traitement doit être: induction de vomissements et/ou de l'introduction de charbon actif et/ou laxatifs osmotiques peuvent être affichés dans les 4 heures après l'admission. Le carbon actif peut être bénéfique si utilisé une heure après l'ingestion.

Identification

CELCOX 100 mg gélules sont blanches et opaques avec des bandes bleues, imprimées en blanc sur les bandes bleues avec le numéro 100.

CELCOX 200 mg gélules sont blanches et opaques avec des bandes dorées, imprimées en blanc sur les bandes dorées avec le numéro 200.

PRÉSENTATION

Les gélules sont conditionnés dans des plaquettes alvéolées de 10 gélules constituées par PVC transparent et protégées par 0.02 des blisters de papier d'aluminium.

Chaque plaquettes alvéolées contient 10, 30 ou 60 gélules.

Remarque concernant le stockage

Conserver à une température inférieure à 25°C. Protéger de l'humidité et de la lumière. Conserver les plaquettes alvéolées dans l'emballage extérieur jusqu'au moment de l'emploi.

À conserver hors de portée des enfants

Número de l'autorisation

CELCOX 100 Reg. No. 15/3.1/109; CELCOX 200 Reg. No. 15/3.1/110

Titulaire de l'autorisation, adresse professionnelle du titulaire de l'autorisation

Trinity Pharma (Pty) Limited
Oval Business Park, Wanderers Building, Unit 1B, Office A
Cnr Sloane and Meadowbrook Close
Bryanston
2194