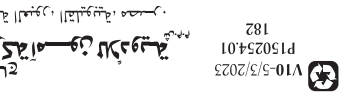

Arythrex® Hard gelatin capsules

Celecoxib 200mg

1. Name of the medicinal product

Arythrex®

2. Qualitative and quantitative composition

Each hard gelatin capsule contains 200 mg celecoxib.

Excipient with known effect: Lactose (see section 4.4).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical form:

Hard Gelatin Capsule.

Hard gelatin capsule of Buff Opaque cap and Ivory Opaque body printed by **Arythrex®** containing white granular powder

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

Arythrex® is indicated in adults for the symptomatic relief in the treatment of osteoarthritis (OA), rheumatoid arthritis (RA) and ankylosing spondylitis (AS).

The decision to prescribe a selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor should be based on an assessment of the individual patient's overall risks (see sections 4.3 and 4.4).

4.2 Posology and method of administration

Posology

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 (see sections 4.3, 4.4, 4.8 and 5.1).

Osteoarthritis

The usual recommended daily dose is 200 mg celecoxib 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 celecoxib 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 celecoxib 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 celecoxib 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 (see sections 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment

Treatment should be initiated at half the recommended dose of celecoxib 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 (see sections 4.3, 4.4 and 5.2).

Renal impairment

Experience with celecoxib in patients with mild or moderate renal impairment is limited, therefore such patients should be treated with caution (see sections 4.3, 4.4 and 5.2).

CYP2C9 poor metabolizers

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 (see section 5.2).

Paediatric population

Celecoxib is not indicated for use in children.

Method of administration

Oral use

Arythrex® may be taken with or without food. For patients who have difficulty swallowing capsules, the contents of a celecoxib capsule can be added to applesauce, rice gruel, yogurt or mashed banana. To do so, the entire capsule contents must be carefully emptied onto a level teaspoon of cool or room temperature applesauce, rice gruel, yogurt or mashed banana and should be ingested immediately with 240 ml of water.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1
- 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 (cyclooxygenase-2) inhibitors.
- In pregnancy and in women of childbearing potential unless using an effective method of contraception (see section 4.6). Celecoxib has been shown to cause malformations in the two animal species studied (see sections 4.6 and 5.3). The potential for human risk in pregnancy is unknown, but cannot be excluded.
- Breast-feeding (see sections 4.6 and 5.3).
- 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.
- NSAIDs is contraindicated for the treatment of peri- operative pain in the setting of coronary artery bypass graft (CABG) surgery.

4.4 Special warnings and precautions for use

Gastrointestinal (GI) effects

Upper and lower gastrointestinal complications (inflammation, perforations, ulcers or bleedings [PUBs]), some of them resulting in fatal outcome, have occurred in patients treated with celecoxib. These events can occur at any time during use and without warning symptoms. 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 (see section 5.1).

Concomitant NSAID use

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

Cardiovascular effects

Increased risk of serious cardiovascular thrombotic events, myocardial infarction, and stroke which can be fatal which 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 (see section 5.1).

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 (see sections 4.2, 4.3, 4.8 and 5.1).

Patients with significant risk factors for cardiovascular events (e.g. hypertension, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, smoking) should only be treated with celecoxib after careful consideration (see section 5.1).

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 (see section 5.1).

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 (see section 4.5). 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 (see section 4.8).

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 (see section 4.5).

CYP2C9 poor metabolisers

Patients known to be CYP2C9 poor metabolisers should be treated with caution (see section 5.2).

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 (see section 4.8). 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 (see section 4.8). Patients with a history of sulfonamide allergy or any drug allergy may be at greater risk of serious skin reactions or hypersensitivity reactions (see section 4.3). 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 (see section 4.5). 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).

Arythrex® 200 mg capsules contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

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 (see section 4.4). 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 (see section 4.4). 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 (see section 5.1).

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 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 (see sections 4.2 and 5.2).

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.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

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.

Arythrex® is contraindicated in pregnancy and in women who can become pregnant (see sections 4.3 and 4.4). If a woman becomes pregnant during treatment, celecoxib should be discontinued.

Fetal Toxicity

Oligohydramnios/ Neonatal Renal Impairment

Use of NSAIDs, including Celecoxib, at about 20 weeks gestation or later in pregnancy may cause fetal renal dysfunction leading to oligohydramnios and, in some cases, neonatal renal impairment. These adverse outcomes are seen, on average, after days to weeks of treatment, although oligohydramnios has been infrequently reported as soon as 48 hours after NSAID initiation. Oligohydramnios is often, but not always, reversible with treatment discontinuation. Complications of prolonged oligohydramnios may, for example, include limb contractures and delayed lung maturation. In some postmarketing cases of impaired neonatal renal function, invasive procedures such as exchange transfusion or dialysis were required.

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 **Arythrex®** should refrain from driving or operating machinery.

4.8 Undesirable effects

Adverse reactions are listed by system organ class and ranked by frequency in Table 1, reflecting data from the following sources:

• Adverse reactions reported in osteoarthritis patients and rheumatoid arthritis patients at incidence rates greater than 0.01% and greater than those reported for placebo during 12 placebo- and/or active-controlled clinical trials of duration up to 12 weeks at celecoxib daily doses from 100 mg up to 800 mg. In additional studies using non-selective NSAID comparators, approximately 7400 arthritis patients have been treated with celecoxib at daily doses up to 800 mg, including approximately 2300 patients treated for 1 year or longer. The adverse reactions observed with celecoxib in these additional studies were consistent with those for osteoarthritis and rheumatoid arthritis patients listed in Table 1.

• Adverse reactions reported at incidence rates greater than placebo for subjects treated with celecoxib 400 mg daily in long-term polyp prevention trials of duration up to 3 years (the Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) and Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PreSAP) trials; see Section 5.1, Cardiovascular safety – long term studies involving patients with sporadic adenomatous polyps).

• Adverse drug reactions from post-marketing surveillance as spontaneously reported during a period in which an estimated >70 million patients were treated with celecoxib (various doses, durations, and indications). Even though these were identified as reactions from post- marketing reports, trial data was consulted to estimate frequency. Frequencies are based on a cumulative meta-analysis with pooling of trials representing exposure in 38102 patients.

Table 1.Adverse drug reactions in celecoxib Clinical trials and surveillance experience (MedDRA Preferred terms)1,2

	Adverse Drug Reaction Frequency					
System organ class	**Very common** (≥ 1/10)	**Common** (≥ 1/100 to < 1/10)	**Uncommon** (≥ 1/1,000 to to < 1/1,00)	**Rare** (≥ 1/10,000 to < 1/1,000)	**Very rare** (< 1/10,000)	**Frequency 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	Leucopenia 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]	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 infarction1	Cardiac failure, palpitations, tachycardia	Arrhythmia[4]		
Vascular disorders	Hyper- tension[1] (including aggravated hyper- tension)			Pulmonary embolism[4], flushing[4]	Vasculitis[4]	
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		Rhinitis, cough , dyspnoea[1]	Bronchospasm[4]	Pneumonitis[4]		
Gastrointestinal disorders		Nausea[4], abdominal 1pain, diarrhoea, dyspepsia, flatulence, vomiting[1], dysphagia[1]	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]		
Hepatobiliary disorders			Hepatic function abnormal, hepatic enzyme increased (including increased SGOT and SGPT)	Hepatitis[4]	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]	
Skin and subcutaneous tissue disorders generalised)		Rash, pruritus (includes pruritus generalised	Urticaria, ecchymosis[4]	Angioedema[4], alopecia, photo-sensitivity	Dermatitis exfoliative[4], erythema multiforme[4], Stevens-Johnson syndrome[4], toxic epidermal necrolysis[4], drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) [4], acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP)[4], dermatitis bullous[4]	
Musculoskelet-al and connective tissue disorders		Arthralgia[4]	Muscle spasms (leg cramps)		Myositis[4]	
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 disorder4		Infertility female (female fertility decreased)[3]
General disorders and administrative site conditions		Influenza-like illness, Oedema peripheral/ fluid retention	Face oedema, chest pain4			
Injury, poisoning and procedural complications		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 recognised 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 38102 patients.

In final data (adjudicated) from the APC and PreSAP trials in patients treated with celecoxib 400 mg daily for up to 3 years (pooled data from both trials; see Section 5.1 for results from individual trials), the excess rate over placebo for myocardial infarction was 7.6 events per 1,000 patients (uncommon) and there was no excess rate for stroke (types not differentiated) over placebo.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorization of the medicinal product 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 the Egyptian Pharmacovigilance Centre (EPVC) directly or through mail pv.followup@edaegypt.gov.eg .

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 medicinal product removal due to high protein binding.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Non-steroidal anti-inflammatory and antirheumatic drugs, NSAIDs, Coxibs,

Mechanism of action

Celecoxib is an oral, selective, cyclooxygenase-2 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.

5.2. Pharmacokinetic properties

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 AUC 0-24 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 AUC 0-24 increased by approximately 3-fold compared to normal metabolizers. 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 metabolizers based on previous history/experience with other CYP2C9 substrates should be administered celecoxib with caution (see section 4.2).

No clinically significant differences were found in Pharmacokinetic 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.

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

Each hard gelatin capsule contains:

Inactive ingredients for Arythrex 200 mg:

Lactose Monohydrate, Povidone K30, P.V.P XL (Crospovidone), Talc, Magnesium stearate, Sodium lauryl Sulphate.

Capsule shell:

Body: Quinoline yellow E104, Yellow iron oxide E172, Titanium dioxide E171, Gelatin.

Cap: Red iron oxide E172, Yellow iron oxide E172, Titanium Dioxide E171, Gelatin.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Special precautions for storage

Store at temperature not exceeding 30 °C in dry place.

6.4 Nature and contents of container

Carton box containing (AL/Transparent PVC) Strips each of 10 hard gelatin capsule and insert leaflet

For no. of strips: See outer pack

6.5 Shelf life

See outer pack.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Manufacturer and license holder: Amoun Pharmaceutical Company.

EDA revision date: february 2023.

Keep all medicaments out of reach of children

Product of:
AMOUN PHARMACEUTICAL CO. S.A.E.
El-Obour City, Al Qalyubia, Egypt.

أريثركس®

كبسولات
جيلاتينية
صلبة

سيليكوكسيب ٢٠٠ مجم

- آقرأ محتويات تلك النشرة بعناية قبل البدء فى إستخدام المستحضر لأنها تحتوى على معلومات تهمك.
- أحتفظ بهذه النشرة. ربما تحتاج قراءتها فيما بعد.
- إن كان لديك أى أسئلة أخرى آسأل طبيبك أو الصيدلى.
- هذا الدواء موصوف لك شخصياً فلا تعطيه للأخرين لأنه ربما يضرهم حتى لو كانت أعراض المرض لديكم متشابهة.
- إذا تعرضت لأى أعراض جانبية حتى لو كانت غير المذكورة بالنشرة فآسأل طبيبك أوالصيدلى (أنظر بند (٤))

• فى هذه النشرة:

١. ما هو أريثركس® ؟ و ما هى دواعى استخدامه؟
٢. ما يجب أن تعرفه قبل أن تتناول أريثركس®
٣. كيفية تناول أريثركس®
٤. الآثار الجانبية المحتملة
٥. كيفية تخزين أريثركس®
٦. محتويات العبوة وغيرها من المعلومات

١. ما هو أريثركس®؟ و ما هى دواعى استعماله؟

أريثركس® يحتوي علي مادة سيليكوكسيب التي تنتمي إلى مجموعة من الأدوية تسمى مضادات الإلتهابات غير الستيرويدية، وتحديداً مجموعة فرعية تعرف باسم (مثبطات إنزيم الأكسدة الحلقية-٢) الإنتقائية. جسمك يصنع البروستاجلاندين التي قد تسبب الألم والالتهاب. في حالات مثل إلتهاب المفاصل الروماتويدي و هشاشة العظام، يقوم جسمك بتخليق كمية أكثر من هذه المادة(البروستاجلاندين). **أريثركس®** يعمل عن طريق الحد من إنتاج البروستاجلاندين، وبالتالي تقليل الألم والالتهاب.

يستخدم **أريثركس®** في البالغين للتخفيف من علامات وأعراض التهاب المفاصل الروماتويدي، الالتهاب العظمى المفصلى (هشاشة العظام) والتهاب الفقرات التيبسي.

يجب أن تتوقع أن هذا الدواء يبدأ تأثيره خلال ساعات من تناول الجرعة الأولى، ولكنك قد لا تحصل على تأثير كامل لعدة أيام.

٢. ما يجب أن تعرفه قبل أن تتناول أريثركس®

لقد تم وصف لك الطبيب **أريثركس®**. المعلومات التالية سوف تساعدك على الحصول على أفضل النتائج مع **أريثركس®**. إذا كان لديك أي أسئلة أخرى، يُرجى استشارة الطبيب أو الصيدلي.

لا تتناول أريثركس®

أخبر طبيبك إذا كان أي مما يلي واقعياً بالنسبة لك لأن المرضى الذين يعانون مما يلى لا ينبغي أن يتناولوا **أريثركس®**.

- إذا كنت تعاني من حساسية تجاه الماده الفعاله سيليكوكسيب أو أي من المكونات الأخرى لهذا الدواء (المدرجة في البند ٦)
- إذا كان لديك رد فعل تحسسي على مجموعة من الأدوية تسمى (سلفوناميدات) مثل بعض المضادات الحيوية المستخدمة في معالجة العدوي).
- إذا كان لديك حالياً قرحة في المعدة أو الأمعاء، أو نزيف في المعدة أو الأمعاء.
- إذا كنت تعرضت إلى الربو أو التهاب اللحميات الأنفية أو احتقان الأنف الحاد أو رد فعل تحسسي مثل طفح جلدي مثير للحكة وتورم الوجه ، والشفتين، واللسان أو الحلق، وصعوبات في التنفس أو الصفير نتيجة تناول حمض الساليسيليك أو أي أدوية أخرى مضادة للالتهابات وتخفيف الآلام.
- إذا كنتى حامل أو إذا كان من الممكن أن تصبحى حامل أثناء فترة العلاج بهذا الدواء، قد يؤدي تناول مضادات الالتهاب غير الستيرويدية، بما في ذلك أريثركس في الأسبوع ٢٠ من الحمل أو فيما بعد ذلك إلى الإضرار بجنينك. يجب عدم تناول مضادات الالتهاب غير الستيرويدية فى الحمل.يجب عليكِ مناقشة وسائل منع الحمل مع طبيبك.
- إذا كنتى فى فترة الرضاعة الطبيعية.
- إذا كنت تعاني من أمراض كبدية شديدة.
- إذا كان لديك مرض شديد في الكلى.
- إذا كان لديك مرض التهابي في الأمعاء مثل التهاب القولون التقرحي أو مرض كرون.
- إذا كنت تعاني من قصور في القلب، أو أمراض القلب الناتجة عن إنخفاض معدل وصول الدم للقلب، أو مرض الدماغ الوعائي، (على سبيل المثال: تم تشخيص إصابتك بنوبة قلبية أو سكتة دماغية أو نوبة قلب مؤقتة (إنخفاض مؤقت لتدفق الدم إلى الدماغ؛ يعرف أيضا باسم "السكتة الدماغية الصغيرة") أو الذبحة الصدرية أو انسداد الأوعية الدموية إلى القلب أو الدماغ) لان مضادات الالتهاب غير الستيرويدية تسبب خطرًا متزايدًا لحدوث تجلط خطير في القلب والأوعية الدموية ، واحتشاء عضلة القلب، والسكتة الدماغية ، والتي يمكن أن تكون قاتلة. قد يزيد هذا الخطر مع مدة الاستخدام. قد يكون المرضى المصابون بأمراض القلب والأوعية الدموية أو عوامل الخطر للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية معرضين لخطر أكبر.
- إذا كنت تعانى حالياً أو قبلاً من مشاكل فى الدورة الدموية (مرض الشرايين الطرفية) أو إذا قمت بإجراء عملية جراحية على شرايين ساقيك.
- لا تستخدم مضادات الالتهاب غير الستيرويدية لعلاج الم ما قبل جراحة تحويل مسار الشريان التاجي.

المحاذير والإحتياطات

تحدث مع طبيبك أو الصيدلي قبل اتخاذ **أريثركس®**:

- إذا عانيت قبلاً من قرحة أو نزيف في المعدة أو الأمعاء
- إذا كنت تأخذ حمض الأسيتيل ساليسيلك (حتى في جرعة منخفضة بأغراض وقائية للقلب)
- •إذا كنت تتناول علاجات مضادة لتجمع الصفيحات الدموية
- إذا كنت تستخدم أدوية لتقليل تجلط الدم (على سبيل المثال الوارفارين / الوارفارين مثل مضادات التخثر أو الأدوية الفموية الجديدة المضادة للتجلط ، مثل أبيكسابان)
- إذا كنت تستخدم أدوية تسمى الكورتيكوستيرويدات (على سبيل المثال بريدنيزون)
- إذا كنت تستخدم **أريثركس®** في نفس الوقت مع مضادات الالتهاب غيراستيرويدية اخري-غير أسيتيل ساليسيليك: مثل ايبوبروفين أو ديكلوفيناك. وينبغي تجنب استخدام هذه الأدوية معاً
- إذا كنت تدخن، أو تعانى من مرض السكري، أو ارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع مستوى الكوليسترول.
- إذا كان القلب أو الكبد أو الكلى لا يعملون بشكل جيد، قد يرغب طبيبك في إجراء فحص منتظم لك.
- إذا كان تعانى من احتباس السوائل (مثل الكاحلين والقدمين المنتفختين)
- إذا كنت تعاني من الجفاف، على سبيل المثال بسبب الإعياء أو الإسهال أو استخدام مدرات البول (المستخدمة لعلاج السوائل الزائدة في الجسم)
- إذا كان لديك رد فعل تحسسي خطير أو رد فعل جلدي خطير لأي أدوية.
- إذا شعرت بالإعياء بسبب عدوى أو تعتقد أنك مصاب بالعدوى، فقد يخفي **أريثركس®** حمى أو علامات أخرى للعدوى والالتهابات.
- إذا كان عمرك يزيد عن ٦٥ عاماً، سيحتاج طبيبك إلى فحصك بانتظام.
- استهلاك الكحول ومضادات الالتهاب غير الستيروديه قد يزيد من خطر مشاكل الجهاز الهضمي.

مخاطر الجهاز الهضمي

تسبب مضادات الالتهاب غير الستيرويدية خطرًا متزايدًا لحدوث آثار عكسية خطيرة في الجهاز الهضمي بما في ذلك الالتهاب والنزيف والتقرح وانثقاب المعدة أو الأمعاء، والتي يمكن أن تكون قاتلة. يمكن أن تحدث هذه الآثار في أي وقت أثناء الاستخدام وبدون أعراض تحذيرية. المرضى كبار السن هم أكثر عرضة لخطر حدوث آثار عكسية خطيرة في المعدة والجهاز الهضمي.

مخاطر القلب والأوعية الدموية

قد تسبب مضادات الالتهاب غير الستيرويدية خطرًا متزايدًا لحدوث الجلطات القلبية الوعائية الخطيرة، واحتشاء عضلة القلب، والسكتة الدماغية، والتي يمكن أن تكون قاتلة. قد يزداد هذا الخطر مع مدة الاستخدام. قد يكون المرضى الذين يعانون من أمراض القلب والأوعية الدموية أو عوامل الخطر لأمراض القلب والأوعية الدموية أكثر عرضة لخطر الإصابة.

كما هو الحال مع مضادات الالتهاب غير الستيرويديه الأخرى (على سبيل المثال ايبوبروفين أو ديكلوفيناك) قد يؤدي هذا الدواء إلى زيادة في ضغط الدم، ولذا قد يطلب طبيبك لمراقبة ضغط الدم بطريقة منتظمة.

كما هو الحال مع مضادات الالتهاب غير الستيرويديه الأخرى (مثل ايبوبروفين أو ديكلوفيناك) قد يؤدي هذا الدواء إلى إرتفاع في ضغط الدم ، وبالتالي لديك قد يطلب الطبيب مراقبة ضغط دمك على أساس منتظم.

وقد تم الإبلاغ عن بعض حالات أمراض الكبد، بما في ذلك التهاب الكبد الحاد، تلف الكبد، فشل الكبد (تصاحب بعضها نتائج مميتة مما قد يتطلب زراعة الكبد)، مع سيليكوكسيب. **من الحالات التي ذُكرت، وقعت في خلال شهر واحد من بدء العلاج ردود فعل الكبد الأكثر حدة.**

أريثركس® قد يُصّعب حدوث الحمل. يجب عليكى إبلاغ طبيبك إذا كنتى تخططين للحمل أو إذا كنتى تعاني من مشاكل في الحمل (انظرى القسم الخاص بالحمل والرضاعة الطبيعية و الخصوبة).

أدوية أخرى وأريثركس®

أخبر طبيبك أو الصيدلي إذا كنت تتناول، قد تناولت مؤخراً أو قد تتناول أي أدوية أخرى:

- ديكستروميثورفان (يستخدم لعلاج السعال)
- مثبطات الانزيم المحول للانجيوتنسين ACE، مضادات أنجيوتنسين II، حاصرات بيتا ومدرات البول (تستخدم لارتفاع ضغط الدم وفشل القلب)
- فلوكونازول وريفامبيسين (يستخدم لعلاج العدوي الفطرية والبكتيرية)
- الوارفارين أو امثلة الوارفارين الأخرى مثل (عوامل "ترقق الدم" التي تقلل من تخثر الدم) بما في ذلك الأدوية الأحدث مثل أبيكسابان
- ليثيوم (يستخدم لعلاج بعض أنواع الاكتئاب)
- أدوية أخرى لعلاج الاكتئاب واضطرابات النوم وارتفاع ضغط الدم أو عدم انتظام ضربات القلب
- مضادات الذهان (يستخدم لعلاج بعض الاضطرابات النفسية)
- ميثوتريكسيت (يستخدم لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي، الصدفية وسرطان الدم)
- كاربامازيبين (يستخدم لعلاج الصرع / النوبات وبعض آشكال الألم أو الاكتئاب)
- الباربيتورات (المستخدمة لعلاج الصرع / النوبات وبعض اضطرابات النوم)
- سيكلوسبورين و تاكروليموس (يستخدم لتثبيط جهاز المناعة على سبيل المثال بعد عمليات الزرع)

أريثركس® يمكن أن يؤخذ مع جرعة منخفضة من حمض الأسيتيل ساليسيليك (٧٥ مجم أو أقل يومياً). اسأل طبيبك لطلب المشورة قبل تناول الدوائين معا.

الحمل و الرضاعة الطبيعية والخصوبة

إذا كنتى حاملاً أو مرضعة، تعتقدين أنك قد تكونى حاملا أو تخططين لانجاب طفل، اطلبى من طبيبك أو الصيدلي المشورة قبل تناول هذا الدواء.

الحمل

يجب عدم استخدام **أريثركس®** من قبل النساء الحوامل أو التى يمكن أن تصبح حاملاً (أي النساء اللواتى لديهن القدرة على حمل الطفل و الذين لا يستخدمون وسائل منع الحمل الكافية) أثناء العلاج المستمر. إذا كنتى حاملاً أثناء العلاج مع **أريثركس®** يجب التوقف عن العلاج والاتصال بطبيبك للحصول على علاج بديل.

الرضاعة الطبيعية

يجب عدم استخدام **أريثركس®** أثناء الرضاعة الطبيعية.

الخصوبة

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية، بما في ذلك **أريثركس®**، قد تُصِّعب إمكانية حدوث حمل. يجب عليكى إخبار طبيبك إذا كنتى تخططين للحمل أو إذا كان لديك مشاكل في الحمل.

القيادة واستخدام الآلات

يجب أن تكون على علم بطريقة تفاعلك مع **أريثركس®** قبل القيادة أو تشغيل الآلات. إذا كنت تشعر بالدوار أو النعاس بعد أخذ **أريثركس®**، لا تقود أو تشغل الآلات حتى تزول هذه الآثار.

أريثركس® يحتوي على اللاكتوز

أريثركس® يحتوي على اللاكتوز (نوع من السكر). إذا قيل لك من قبل طبيبك أن لديك حساسية لبعض السكريات، اتصل بطبيبك قبل تناول هذا المنتج الطبي.

٣. كيفية تناول أريثركس®

تناول هذا الدواء دائماً كما قال لك الطبيب أو الصيدلي تماماً. تحقق مع طبيبك أو الصيدلي إذا كنت غير متأكد. إذا كنت تعتقد أو تشعر بأن تأثير **أريثركس®** قوي جداً أو ضعيف جداً، تحدث مع طبيبك أو الصيدلي.

سوف يخبرك الطبيب عن الجرعة التي يجب أن تأخذها. لأن خطر الآثار الجانبية المرتبطة بمشاكل في القلب قد تزيد مع الجرعة ومدة الاستخدام، فمن المهم أن تستخدم أقل جرعة يمكن أن تسيطر على الألم الخاص بك ويجب أن لا تأخذ **أريثركس®** لفترة أطول من اللازم للسيطرة على الأعراض.

طريقة الإستخدام:

أريثركس® يستخدم عن طريق الفم. يمكن تناول الكبسولات في أي وقت من اليوم، مع أو بدون الطعام. ومع ذلك، حاول أن تتناول جرعة **أريثركس®** يومياً في نفس الوقت.

إذا كان لديك صعوبة في بلع الكبسولات: يمكن تفريغ محتويات الكبسولة بأكملها على ملعقة صغيرة من طعام شبه صلب (مثل التفاح البارد أو بنفس درجة حرارة الغرفة، عصيدة الأرز والزبادي أو الموز المهروس) وابتلع على الفور مع حوالي ٢٤٠ مل من ماء.

لفتح الكبسولة، إمسك الكبسولة عمودياً لجعل الحبيبات في الجزء السفلي ثم إضغط بلطف الجزء الأعلى بحركة دائرية لإزالتها، مع الحرص على عدم تسرب المحتويات. لا تمضغ أو تسحق الحبيبات.

اتصل بطبيبك في غضون أسبوعين من بدء العلاج إذا كنت لاتحصل على أي فائدة.

الجرعة الموصى بها هي:

الالتهاب العظمى المفصلى (هشاشة العظام) الجرعة الموصى بها هي ٢٠٠ مجم يومياً، و قد يتم زيادتها من قبل الطبيب إلى حد أقصى ٤٠٠ مجم، إذا لزم الأمر.

الجرعة هي عادة كالتالى:

❖ كبسولة واحدة ٢٠٠ مجم سيليكوكسيب مرة في اليوم

الالتهاب المفاصل الروماتويدي الجرعة الموصى بها هي ٢٠٠ مجم سيليكوكسيب كل يوم، و قد يتم زيادتها من قبل الطبيب إلى حد أقصى ٤٠٠ مجم سيليكوكسيب ، إذا لزم الأمر.

التهاب الفقرات التيبسي

الجرعة الموصى بها هي ٢٠٠ مجم سيليكوكسيب كل يوم، و قد يتم زيادتها من قبل الطبيب إلى حد أقصى ٤٠٠ مجم سيليكوكسيب، إذا لزم الأمر.

الجرعة هي عادة:

❖ كبسولة واحدة ٢٠٠ مجم مرة في اليوم.

مشاكل في الكلى أو الكبد: تأكد من أن طبيبك يعرف إذا كان لديك مشاكل في الكبد أو الكلى لأنك قد تحتاج إلى جرعة أقل.

كبار السن، وخاصة أولئك الذين وزنهم أقل من ٥٠ كجم: إذا كنت فوق ٦٥ سنة من العمر وخاصة إذا كنت تزن أقل من ٥٠ كجم، قد يرغب طبيبك لمراقبتك دورياً عن كثب.

يجب أن لا تأخذ أكثر من ٤٠٠ مجم يومياً.

الاستخدام في الأطفال

أريثركس®هو للبالغين فقط، فهو لا يستخدم للأطفال.

إذا تناولت جرعة من أريثركس® أكثر مما يجب

يجب أن لا تأخذ المزيد من الكبسولات أكثر مما وصف لك الطبيب. إذا تناولت الكثير من الكبسولات اتصل بطبيبك أو الصيدلي أو المستشفى وخذ الدواء معك.

إذا نسيت أن تتناول جرعة من أريثركس®

إذا كنت قد نسيت أن تأخذ كبسولة، تناولها بمجرد أن تتذكر. لا تأخذ جرعة مضاعفة لتعويض الجرعة المنسية.

إذا توقفت عن تناول أريثركس®

التوقف المفاجئ للعلاج بإستخدام **أريثركس®** قد يؤدي إلى زيادة سوء الأعراض الخاصة بك. لا تتوقف عن تناول **أريثركس®** ما لم يخبرك الطبيب بذلك. قد يخبرك الطبيب بخفض الجرعة قبل بضعة أيام من التوقف التام.

إذا كان لديك أي أسئلة أخرى حول استخدام هذا الدواء، اسأل طبيبك أو الصيدلي.

٤. الآثار الجانبية المحتملة

مثل كل الأدوية، يمكن أن يسبب هذا الدواء آثاراً جانبية، بالرغم من أنه قد لا يتعرض لها جميع مستخدمى الدواء.

قد لوحظ ظهور الآثار الجانبية المذكورة أدناه في مرضى التهاب المفاصل الذين تناولوا سيليكوكسيب. الآثار الجانبية التي تحمل علامة النجمة (❖) أدناه هى التى حدثت بترددات عالية فى المرضى الذين تناولوا سيليكوكسيب لمنع الاورام الحميدة بالقولون. المرضى في هذه الدراسات تناولوا سيليكوكسيب بجرعات عالية ولمدة طويلة.

إذا حدث أي مما يلي، توقف عن تناول أريثركس® واخبر طبيبك فوراً:

اذا كان لديك:

- رد فعل تحسسي مثل الطفح الجلدي، تورم في الوجه، الصفير أو صعوبة في التنفس.
- مشاكل في القلب مثل الألم في الصدر.
- ألم شديد في المعدة أو أي علامة على النزيف في المعدة أو الأمعاء، مثل تمرير البراز الأسود أو الدموي أو القيء الدموي.
- رد فعل جلدي مثل الطفح الجلدي أو تقرح الجلد أو تقشيره.
- فشل الكبد (قد تشمل الأعراض الغثيان (الشعور بالإعياء) والإسهال واليرقان (بشرتك أو بياض عينيك تبدو صفراء)).

شائعة جدا: قد تؤثر على أكثر من ١ في ١٠ أشخاص

- ارتفاع ضغط الدم، بما في ذلك تفاقم ارتفاع ضغط الدم الموجود سابقاً ❖

شائعة: قد تؤثر على ما يصل إلى ١ من كل ١٠ أشخاص

- نوبة قلبية❖
- تراكم السوائل مع الكاحلين المتورمين والساقين و / أو اليدين.
- العدوى البولية.
- ضيق في التنفس ❖، التهاب الجيوب الأنفية (التهاب الجيوب الأنفية، عدوى الجيوب الأنفية، إنسداد أو آلام فى الجيوب الأنفية)، إنسداد أو سيلان الأنف، التهاب الحلق، السعال، نزلات البرد، أعراض تشبه الانفلونزا.
- الدوخة، وصعوبة النوم.
- القيء ❖، آلام في المعدة، والإسهال، وعسر الهضم، و انتفاخ.
- طفح جلدي، حكة.
- تصلب العضلات.
- صعوبة البلع ❖
- صداع الراس
- الغثيان (الشعور بالإعياء)
- آلام المفاصل.
- تفاقم أعراض الحساسية الحالية.
- الإصابات العرضية.

غير شائع: قد يؤثر على ما يصل إلى ١ من ١٠٠شخص

- السكتة الدماغية❖
- فشل القلب، والخفقان (الشعور بقوة ضربات القلب)، وسرعة ضربات القلب
- تغيرات في فحوصات الدم المرتبطة بالكبد
- تغيرات في فحوصات الدم المتعلقة بالكلى
- فقر الدم (التغيرات في خلايا الدم الحمراء التي يمكن أن تسبب التعب و ضيق التنفس)
- القلق، والاكتئاب، والتعب، والنعاس، والأحساس بالوخز (دبابيس والإبر)
- مستويات عالية من البوتاسيوم في نتائج فحص الدم (يمكن أن يسبب الغثيان (الشعور بالإعياء)، والتعب، وضعف العضلات أو الخفقان)
- ضعف أو عدم وضوح الرؤية، طنين الأذنين، آلام الفم والقروح، صعوبة في السمع❖
- الإمساك، التجشؤ، التهاب المعدة (عسر الهضم، آلام في المعدة أو القيء)، تفاقم التهاب المعدة أو الأمعاء
- تشنجات الساق
- أثار طفح حكة (الشرى)
- التهاب العين
- صعوبة في التنفس
- تلون الجلد (كدمات)
- ألم في الصدر (ألم عام لا علاقة له بالقلب)
- تورم الوجه

نادر: قد تؤثر على ما يصل إلى ١ في ١٠٠٠ شخص

- قرح (نزيف) في المعدة، المريء أو الأمعاء، أو تمزق الأمعاء (يمكن أن يسبب آلام في المعدة، حمى، غثيان، قيء، انسداد معوي)، براز داكن أو أسود، التهاب البنكرياس (يمكن أن يؤدي إلى آلام في المعدة)، التهاب المريء
- انخفاض مستويات الصوديوم في الدم (وهي حالة تعرف باسم نقص صوديوم الدم)
- انخفاض عدد خلايا الدم البيضاء (التي تساعد على حماية الجسم من العدوى) أو الصفائح الدموية (زيادة فرص النزيف أو الكدمات)
- صعوبة تنسيق الحركات العضلية
- الشعور بالارتباك ، والتغيرات في طعم الأشياء
- زيادة الحساسية للضوء
- فقدان الشعر
- الهلوسة
- النزيف في العين
- تفاعل حاد قد يؤدي إلى التهاب الرئة
- عدم انتظام ضربات القلب
- الإحساس بالسخونة
- تجلط الدم في الأوعية الدموية في الرئتين. الأعراض قد تشمل ضيق التنفس المفاجئ، آلام حادة عند التنفس أو الانهيار
- نزيف المعدة أو الأمعاء (يمكن أن يؤدي إلى البراز أو القيء الدموي)، التهاب الأمعاء أو القولون
- التهاب الكبد الحاد (التهاب الكبد). الأعراض قد تشمل الغثيان (الشعور بالإعياء)، الإسهال، اليرقان (تغير اللون الأصفر للجلد أو العينين)، البول الداكن، براز شاحب، نزيف بسهولة، حكة أو قشعريرة
- الفشل الكلوي الحاد
- اضطرابات الدورة الشهرية
- تورم في الوجه والشفتين والفم واللسان أو الحنجرة أو صعوبة في البلع

نادرة جدا: قد تؤثر على ما يصل إلى ١ من ١٠٠٠٠شخص

- ردود فعل تحسسية خطيرة (بما في ذلك صدمة تاقية قاتلة)
- الأمراض الجلدية الخطيرة مثل متلازمة ستيفنز جونسون والتهاب الجلد التقشري وتقشر الانسجة المتموتة البشروية التسممي (يمكن أن يسبب الطفح الجلدي أو تقرح الجلد أو تقشيره) وبثار طفحي حاد ومعمم (وتشمل الأعراض الجلد الذي يصبح أحمر اللون مع مناطق منتفخة مغطاة بالعديد من البثرات الصغيرة)
- رد فعل تحسسي متأخر مع أعراض محتملة مثل الطفح الجلدي وتورم الوجه والحمى والغدد المنتفخة ونتائج الإختبار غير الطبيعية) مثل الكبد، وخلايا الدم (فرط الخلايا الازينوفيليه فى الدم (زيادة الحمضات)، ونوع من زيادة عدد خلايا الدم البيضاء).
- النزيف داخل الدماغ مما يسبب الوفاة.
- التهاب السحايا (التهاب الغشاء حول الدماغ والحبل الشوكي).
- فشل الكبد، تلف الكبد والتهاب الكبد الحاد (التهاب الكبد المداهم) (في بعض الأحيان قاتلة أو تتطلب زراعة الكبد). الأعراض قد تشمل الغثيان (الشعور بالإعياء)، الإسهال، اليرقان (تغير اللون الأصفر للجلد أو العينين)، البول الداكن، براز شاحب، نزيف بسهولة، حكة أو قشعريرة.
- مشاكل الكبد (مثل ركود صفراوي والتهاب الكبد الركودي الصفراوي، والتي قد تكون مصحوبة بأعراض مثل تغير لون البراز، والغثيان، وإصفرار الجلد أو العينين)
- التهاب الكلى وغيرها من مشاكل الكلى (مثل متلازمة كلوية والحد الأدنى من مرض التغيير، والتي قد تكون مصحوبة بأعراض مثل احتباس الماء (وذمة)، ورغوة البول، والتعب وفقدان الشهية).
- تفاقم الصرع (نوبات متكررة أكثر و / أو شديدة).
- انسداد الشريان أو الوريد في العين مما يؤدي إلى فقدان جزئي أو كامل للرؤية.
- الأوعية الدموية الملتهبة (يمكن أن يسبب الحمى، الأوجاع، البقع الأرجوانية على الجلد)
- انخفاض عدد خلايا الدم الحمراء و البيضاء (قد يسبب التعب، وكدمات سهلة، ونزيف الأنف المتكرر، وزيادة خطر الإصابة بالعدوى).
- آلام العضلات وضعفها.
- ضعف الإحساس بالرائحة.
- فقدان حاسة التذوق.

غير معروف: لا يمكن تقدير التردد من البيانات المتاحة

- انخفاض معدل الخصوبة لدى الإناث، والذي عادةً ما يكون قابلًا للإنعكاس (زيادة المعدل ثانيةً) عند التوقف عن الدواء.

في الدراسات المعملية غير المرتبطة بإلتهاب المفاصل أو غيرها من حالات إلتهاب المفاصل، حيث تم إستخدام سيليكوكسيب بجرعات قدرها ٤٠٠ مجم يومياً لمدة تصل إلى ٣ سنوات، لوحظت الآثار الجانبية الإضافية التالية:

شائعة: قد تؤثر على ما يصل إلى ١ من كل ١٠ أشخاص

- مشاكل القلب: الذبحة الصدرية (ألم في الصدر)
- مشاكل في المعدة: متلازمة القولون العصبي (يمكن أن تشمل آلام في المعدة والإسهال وعسر الهضم و الإنتفاخ)
- حصى الكلى (التي قد تؤدي إلى آلام في المعدة أو الظهر، والدم في البول)، وصعوبة التبول
- زيادة الوزن

غير شائع: قد يؤثر على ما يصل إلى ١ من ١٠٠ شخص

- تخثر الدم فى الأوردة العميقة (تجلط الدم عادة في الساق، والتي قد تسبب الألم، تورم أو احمرار الفخذ أو مشاكل في التنفس)
- مشاكل في المعدة: عدوى المعدة (والتي يمكن أن تسبب تهيج وقرحة المعدة والأمعاء)
- كسور الطرف السفلي
- الحزام النارى، عدوى الجلد، الأكزيما (طفح جلدي جاف مع حكة)، الالتهاب الرئوي (عدوى الصدر (السعال المحتمل، الحمى، صعوبة في التنفس)).
- الطافيات في العين مسببة عدم وضوح الرؤية أو ضعفها، والدوار بسبب مشاكل الأذن الداخلية، و قرح، التهاب أو نزيف اللثة، قروح الفم
- التبول الزائد في الليل، والنزيف من البواسير، وحركات الأمعاء المتواترة.
- الكتل الدهنية في الجلد أو في مكان آخر، خلية عقدية (تورم غير مؤذي على أو حول المفاصل والأوتار في اليد أو القدم)، صعوبة في التحدث، نزيف غير طبيعي أو شديد جداً من المهبل، ألم الثدي.
- ارتفاع مستويات الصوديوم في نتائج اختبار الدم.

الابلاغ عن الاثار الجانبية:

إذا كنت تعاني من أي آثار جانبية، فتحدث إلى طبيبك أو الصيدلي أو الممرض. يتضمن ذلك أي آثار جانبية محتملة غير مدرجة في هذه النشرة. يمكنك أيضا الإبلاغ عن الآثار الجانبية مباشرة عن طريق:

- المركز المصري لليقظة الدوائية: pv.followup@edaegypt.gov.eg

الإبلاغ عن الآثار الجانبية، يساعد في توفير المزيد من المعلومات حول سلامة هذا الدواء.

٥. كيفية تخزين أريثركس®

احتفظ بهذا الدواء بعيداً عن مرأى و متناول الأطفال.

لا يجوز استعمال هذا الدواء بعد تاريخ انتهاء الصلاحية المذكور على الشريط و العبوة.

يجب أن يتم تخزين **أريثركس®** فى درجة مئوية لا تتعدى ٣٠ درجة مئوية فى مكان جاف.

لا تتخلص من أي أدوية عن طريق مياه الصرف الصحي أو النفايات المنزلية. اسأل الصيدلي عن كيفية التخلص من الأدوية التي لم تعد تستخدمها. وستساعد هذه التدابير على حماية البيئة.

الصلاحية: انظر العبوه الخارجيه

٦. محتويات العبوة وغيرها من المعلومات

ماذا يحتوى أريثركس®؟

كل كبسولة جيلاتينية صلبة تحتوي على: المادة الفعالة هي ٢٠٠ مجم سيليكوكسيب.

المواد غير الفعالة هي:

لاكتوز أحادى المائيه, بوفيدون k30, بى.فى.بى إكس آل (كروس بوفيدون), تلك, ستيرات المغنيسيوم, صوديوم لوريل سلفات.

غلاف الكبسولة:

- الغطاء: كينولين أصفر104 E, أكسيد الحديد الأصفر E172, ثانى أكسيد التيتانيومE171,جيلاتين.
- الجسم: أكسيد الحديد الأحمر E172, أكسيد الحديد الأصفر E172, ثانى أكسيد التيتانيومE171, جيلاتين.

ما هى محتويات عبوة أريثركس®

أريثركس® متاح على هيئة كبسولات جيلاتينية صلبة.

أريثركس®٢٠٠ مجم: كبسولة جيلاتينية صلبة ذو جسم لونه بيج معتم و غطاء لونه أصفر شاحب مطبوعة على الكبسولة ب **Arythrex** وبداخله حبيبات بيضاء.

العبوة

علبه كرتون تحتوي علي (الومنيوم / بي في سي شفاف) يحتوي كل منها علي ١٠ كبسولات جيلاتينيه صلبه + نشره داخليه .

لمعرفه عدد الشرائط: انظر العبوه الخارجيه.

المصنع ومالك الرخصة: شركة أمون للأدوية

تاريخ مراجعة النشرة من قبل هيئة الدواء المصرية: فبراير ٢٠٢٣

تحفظ جميع الأدوية بعيداً عن متناول الأطفال

AMOUN
إنتـــاج
شركة آمـــون للأدويـــة ش.م.م
مدينة العبور، القليوبية، مصــر.

V10-5/3/2023
P150254.01
182