

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

CELEBREX 100 mg
CELEBREX 200 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg alebo 200 mg celekoxibu.

Pomocné látky so známym účinkom

Monohydrát laktózy (každá kapsula obsahuje 149,7 mg monohydrátu laktózy v CELEBREXE 100 mg a 49,8 mg monohydrátu laktózy v CELEBREXE 200 mg, pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrde kapsuly (kapsuly).

CELEBREX 100 mg: nepriehľadné biele kapsuly s dvoma modrými pruhmi označené nápisom 7767 a 100.

CELEBREX 200 mg: nepriehľadné biele kapsuly s dvoma zlatými pruhmi označené nápisom 7767 a 200.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická úľava pri liečbe osteoartrózy, reumatoidnej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy.

Rozhodnutie predpísať selektívny inhibítor cyklooxygenázy-2 (COX-2) musí byť podložené zhodnotením celkového rizika pre individuálneho pacienta (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Keďže kardiovaskulárne (KV) riziko celekoxibu sa môže zvyšovať s dávkou a trvaním liečby, trvanie liečby má byť čo možno najkratšie a má sa použiť najnižšia účinná denná dávka. Pacientova potreba úľavy od príznakov a jeho odpoveď na liečbu sa musia pravidelne prehodnocovať, obzvlášť u pacientov s osteoartrózou (pozri časti 4.3, 4.4, 4.8 a 5.1).

Osteoartróza

Obvyklá odporúčaná denná dávka celekoxibu je 200 mg užívaná jedenkrát denne alebo v dvoch rozdelených dávkach. U niektorých pacientov s nedostatočnou úľavou od symptómov môže zvýšenie dávky na 200 mg dvakrát denne zvýšiť účinnosť. V prípade, že sa po dvoch týždňoch nezvýši terapeutický prínos liečby, majú sa zvážiť iné terapeutické možnosti.

Reumatoidná artritída

Odporúčaná začiatková denná dávka celekoxibu je 200 mg užívaná v dvoch rozdelených dávkach.

Dávka sa môže neskôr podľa potreby zvýšiť na 200 mg dvakrát denne. V prípade, že sa po dvoch týždňoch nezvýši terapeutický prínos liečby, majú sa zvážiť iné terapeutické možnosti.

Ankylozujúca spondylitída

Odporúčaná denná dávka celekoxibu je 200 mg užívaná jedenkrát denne alebo v dvoch rozdelených dávkach. U niektorých pacientov s nedostatočnou úľavou od symptómov môže zvýšenie dávky na 400 mg jedenkrát denne alebo v dvoch rozdelených dávkach zvýšiť účinnosť. V prípade, že sa po dvoch týždňoch nezvýši terapeutický prínos liečby, treba zvážiť iné terapeutické možnosti.

Maximálna odporúčaná denná dávka celekoxibu je 400 mg pre všetky indikácie.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Tak ako u mladších dospelých, má sa použiť začiatková dávka 200 mg denne. Dávka sa môže neskôr podľa potreby zvýšiť na 200 mg dvakrát denne. Obzvlášť opatrne sa má postupovať u starších ľudí s telesnou hmotnosťou menšou ako 50 kg (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Celekoxib nie je určený na použitie u detí.

Pacienti s nízkou aktivitou CYP2C9 (slabí metabolizéri)

U pacientov, u ktorých je známe alebo sa očakáva, že majú slabú aktivitu CYP2C9 založenú na genotypizácii alebo predchádzajúcej anamnéze s inými substrátmi CYP2C9, sa má celekoxib podávať s opatrnosťou z dôvodu zvýšeného rizika nežiaducich účinkov závislých od dávky. Má sa zvážiť redukcia dávky na polovicu najnižšej odporúčanej dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s preukázanou stredne závažnou poruchou funkcie pečene, so sérovým albumínom v rozmedzí 25-35 g/l, sa odporúča začať s polovičnou odporúčanou dávkou. Skúsenosti u takýchto pacientov sú obmedzené na cirhotických pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Skúsenosti s celekoxibom u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené, preto musia byť títo pacienti liečení s opatrnosťou (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Perorálne použitie

Celekoxib sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Obsah kapsúl celekoxibu môže byť u pacientov, ktorí majú ťažkosti s prehĺtaním kapsúl pridaný do jablkového pyré, ryžovej kaše, jogurtu alebo banánovej kaše. Celý obsah kapsuly musí byť starostlivo vyprázdnený na lyžičku s jablkovým pyré, ryžovou kašou, jogurtom alebo banánovým pyré, ktoré sú studené alebo pri izbovej teplote, a musí sa užiť ihneď s vodou. Obsah kapsuly vysypaný na jablkové pyré, ryžovú kašu alebo jogurt je v chladničke (pri 2 – 8 °C) stabilný po dobu šiestich hodín. Obsah kapsuly vysypaný na banánové pyré sa nesmie uskladniť v chladničke a musí sa užiť ihneď.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Známa precitlivenosť na sulfónamidy.

Aktívny peptický vred alebo gastrointestinálne (GI) krvácanie.

Pacienti, u ktorých sa vyskytla astma, akútna rinitída, nosové polypy, angioneurotický edém, urtikária alebo iné reakcie podobné alergii po podaní kyseliny acetylsalicylovej (aspirínu) alebo iných

nesteroidových antiflogistík (NSAID) vrátane inhibítorov cyklooxygenázy-2 (COX-2).

V gravidite a u žien vo fertilnom veku, ak nepoužívajú účinnú antikoncepčnú metódu (pozri časť 4.6). Ukázalo sa, že celecoxib spôsobil malformácie u dvoch študovaných druhov zvierat (pozri časti 4.6 a 5.3). Nie je známe potenciálne riziko v gravidite u žien, ale nemožno ho vylúčiť.

Dojčenie (pozri časti 4.6 a 5.3).

Závažná porucha funkcie pečene (sérový albumín < 25 g/l alebo Childovo-Pughovo skóre ≥ 10).

Pacienti s odhadovaným klírensom kreatinínu < 30 ml/min.

Zápalové ochorenie čriev.

Kongestívne srdcové zlyhávanie (NYHA II-IV).

Potvrdená ischemická choroba srdca, ochorenie periférnych artérií a/alebo cerebrovaskulárne ochorenie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinky na gastrointestinálny (GI) trakt

U pacientov liečených celecoxibom sa vyskytli komplikácie v hornej a dolnej časti GI traktu (perforácie, vredy alebo krvácanie [perforations, ulcers, bleedings - PUB]), niektoré z nich vedúce k úmrtiu. Opatrnosť sa odporúča pri liečbe pacientov s vysokým rizikom vývoja gastrointestinálnych komplikácií pri NSAID: u starších ľudí, u pacientov užívajúcich súbežne akékoľvek iné NSAID alebo antiagreganciá (ako je kyselina acetylsalicylová) alebo glukokortikoidy, u pacientov konzumujúcich alkohol alebo u pacientov so súčasným alebo predošlým GI ochorením v anamnéze, ako je vred a GI krvácanie.

K ďalšiemu zvýšeniu rizika GI nežiaducich účinkov celecoxibu (GI ulcerácie alebo iné GI komplikácie) dochádza, keď sa celecoxib podáva súbežne s kyselinou acetylsalicylovou (aj pri nízkych dávkach).

Významný rozdiel v GI bezpečnosti medzi liečbou selektívnymi inhibítormi COX-2 + kyselinou acetylsalicylovou v porovnaní s NSAID + kyselinou acetylsalicylovou nebol v dlhodobých klinických štúdiách preukázaný (pozri časť 5.1).

Súbežné používanie NSAID

Treba sa vyhnúť súbežnému použitiu celecoxibu a NSAID iných ako kyselina acetylsalicylová (aspirín).

Účinky na kardiovaskulárny systém

Zvýšený počet závažných KV príhod, najmä infarktu myokardu, sa vyskytol v dlhodobej placebom kontrolovanej štúdiu u jedincov so sporadickými adenomatóznymi polypmi, ktorí boli liečení celecoxibom v dávkach 200 mg dvakrát denne (bis in die; BID) a 400 mg dvakrát denne (BID) v porovnaní s placebom (pozri časť 5.1).

Keďže kardiovaskulárne riziko celecoxibu sa môže zvyšovať s dávkou a trvaním liečby, trvanie liečby má byť čo možno najkratšie a má sa použiť najnižšia účinná denná dávka. Používanie NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov COX-2, sa spája so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych alebo trombotických nežiaducich účinkov, ak sú užívané dlhodobo. Presný stupeň rizika spojený s jednorazovou dávkou alebo trvaním liečby spojené so zvýšeným rizikom sa nestanovili. Pacientova potreba úľavy od príznakov a jeho odpoveď na liečbu sa musia pravidelne prehodnocovať, obzvlášť u pacientov s osteoartrózou (pozri časti 4.2, 4.3, 4.8 a 5.1).

Pacienti s významnými rizikovými faktormi vzniku kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenzia,

hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie) majú byť liečení celekoxibom až po starostlivom zvážení (pozri časť 5.1).

COX-2 selektívne inhibítory nie sú náhradou kyseliny acetylsalicylovej v profylaxii tromboembolickej kardiovaskulárnej choroby, pretože nemajú vplyv na krvné doštičky. Preto sa antitrombocytárna liečba nemá ukončiť (pozri časť 5.1).

Zadržiavanie tekutín a edém

Ako pri iných liekoch, o ktorých je známe, že inhibujú syntézu prostaglandínov, sa aj u pacientov užívajúcich celekoxib pozorovala retencia tekutín a edémy. Preto sa celekoxib musí používať s opatnosťou u pacientov s anamnézou srdcového zlyhávania, poruchou funkcie ľavej komory srdca alebo hypertenziou a u pacientov s už prítomnými edémami z inej príčiny, pretože inhibícia syntézy prostaglandínov môže viesť k zhoršeniu funkcie obličiek a k retencii tekutín. Opatnosť sa tiež vyžaduje u pacientov užívajúcich diuretiká alebo s iným rizikom hypovolémie.

Hypertenzia

Ako všetky NSAID, aj celekoxib môže spôsobiť nástup hypertenzie alebo zhoršenie už existujúcej hypertenzie, čo môže viesť k zvýšeniu výskytu KV príhod. Preto sa má tlak krvi starostlivo sledovať na začiatku a počas celej liečby.

Účinky na pečeň a obličky

Zmenená funkcia obličiek alebo pečene a najmä srdcová dysfunkcia sú oveľa pravdepodobnejšie u starších ľudí, a preto musia byť títo pacienti pod zodpovedajúcim lekársym dohľadom.

NSAID vrátane celekoxibu, môžu zapríčiniť renálnu toxicitu. V klinickom skúšaní celekoxib preukazoval podobné účinky na obličky ako NSAID použité na porovnanie. Pacienti s vysokým rizikom renálnej toxicity sú tí, ktorí majú poruchu funkcie obličiek, srdcové zlyhávanie, pečennú dysfunkciu, užívajú diuretiká, inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE inhibítory) alebo antagonisty receptorov angiotenzínu II, alebo sú starší (pozri časť 4.5). Týchto pacientov treba počas liečby celekoxibom starostlivo sledovať.

Počas liečby celekoxibom sa vyskytlo niekoľko prípadov závažných hepatálnych reakcií vrátane fulminantnej hepatitídy (niektoré fatálne), hepatálnej nekrózy a hepatálneho zlyhania (niektoré fatálne alebo vyžadujúce transplantáciu pečene). Medzi týmito prípadmi hlásenými na začiatku liečby sa väčšina závažných nežiaducich hepatálnych príhod vyvinula počas jedného mesiaca po začatí liečby celekoxibom (pozri časť 4.8).

Ak počas liečby dôjde u pacienta k zhoršeniu ktorejkoľvek z vyššie uvedených funkcií orgánových systémov, majú sa vykonať potrebné opatrenia a má sa zvážiť ukončenie liečby celekoxibom.

Inhibícia cytochrómu CYP2D6

Celekoxib je inhibítor cytochrómu CYP2D6. Hoci nie je silným inhibítom tohto enzýmu, môže byť potrebné zníženie dávky u individuálne dávkovo titrovaných liekov, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP2D6 (pozri časť 4.5).

Pacienti s nízkou aktivitou CYP2C9 (slabí metabolizéri)

Pacienti, o ktorých sa vie, že majú nízku aktivitu CYP2C9 (slabí metabolizéri), musia byť liečení s opatnosťou (pozri časť 5.2).

Závažné kožné a systémové hypersenzitívne reakcie

V súvislosti s užívaním celekoxibu sa veľmi zriedkavo zaznamenali závažné kožné reakcie, niektoré z nich fatálne, vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy (pozri časť 4.8). Zdá sa, že najvyššie riziko týchto reakcií je u pacientov na začiatku liečby, vo väčšine prípadov nastupuje reakcia počas prvého mesiaca liečby. Závažné hypersenzitívne reakcie (vrátane anafylaxie, angioedému a liekom vyvolanej vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) alebo hypersenzitívny syndróm) boli hlásené u pacientov užívajúcich celekoxib (pozri časť 4.8). Zvýšené

riziko závažných kožných reakcií alebo hypersenzitívnych reakcií môžu mať pacienti s alergiou na sulfónamidy alebo alergiou na akýkoľvek liek v anamnéze (pozri časť 4.3). Liečba celekoxibom sa musí ukončiť pri prvom výskyte kožnej vyrážky, slizničných lézií alebo akéhokoľvek iného príznaku hypersenzitivity.

Všeobecné informácie

Celekoxib môže maskovať horúčku a ďalšie prejavy zápalu.

Použitie s perorálnymi antikoagulanciami

U pacientov súbežne liečených warfarínom sa zaznamenali závažné príhody krvácania, niektoré z nich fatálne. Počas súbežnej liečby sa zaznamenalo predĺženie protrombínového času (INR - International Normalized Ratio). Z toho dôvodu sa má starostlivo sledovať u pacientov, ktorí sú liečení warfarínom / antikoagulanciami kumarínového typu, obzvlášť na začiatku liečby celekoxibom alebo pri zmene dávky celekoxibu (pozri časť 4.5). Súbežné užívanie NSAID s perorálnymi antikoagulanciami môže zvýšiť riziko krvácania. Je potrebné postupovať s opatrnosťou, ak sa celekoxib kombinuje s warfarínom alebo inými antikoagulanciami, vrátane antikoagulancií nového typu (napr. apixabán, dabigatrán a rivaroxabán).

Pomocné látky

Kapsuly CELEBREX 100 mg a 200 mg obsahujú laktózu (149,7 mg resp. 49,8 mg). Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

CELEBREX 100 mg a 200 mg obsahujú menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Antikoagulancia

Antikoagulačná aktivita sa musí sledovať, obzvlášť počas prvých dní po začatí liečby celekoxibom alebo pri zmene dávky celekoxibu, u pacientov užívajúcich warfarín alebo iné antikoagulancia, pretože takíto pacienti majú zvýšené riziko krvácajúcich komplikácií. Preto sa musí pacientom užívajúcim perorálne antikoagulancia starostlivo sledovať protrombínový čas INR, obzvlášť počas prvých dní po začatí liečby celekoxibom alebo pri zmene dávky celekoxibu (pozri časť 4.4). Boli hlásené príhody krvácania, niektoré z nich fatálne, v súvislosti s predĺžením protrombínového času, najmä u starších ľudí a pacientov užívajúcich celekoxib súbežne s warfarínom.

Antihypertenzíva

NSAID môžu znižovať antihypertenzívny účinok ACE inhibítorov, antagonistov receptorov pre angiotenzín II, diuretík a beta-blokátorov. Tak ako pri NSAID, riziko akútnej renálnej insuficiencie, ktorá je zvyčajne reverzibilná, môže byť zvýšené u niektorých pacientov s poruchou funkcie obličiek (napr. dehydratovaní pacienti, pacienti užívajúci diuretiká alebo starší pacienti), keď sa ACE inhibitory alebo antagonisti receptorov pre angiotenzín II podávajú v kombinácii s NSAID, vrátane celekoxibu (pozri časť 4.4). Preto sa má táto kombinácia podávať s opatrnosťou, obzvlášť u starších ľudí. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zväziť sledovanie obličkových funkcií po začatí sprievodnej liečby, ako aj ďalej v pravidelných intervaloch.

V 28-dňovej klinickej štúdiu u pacientov s hypertenziou v štádiu I a II užívajúcich lizinopril nevedlo podávanie celekoxibu v dávke 200 mg dvakrát denne (BID) v porovnaní s liečbou placebom, ku klinicky významnému zvýšeniu stredného denného systolického alebo diastolického tlaku krvi, hodnoteného použitím 24-hodinového ambulantného monitorovania tlaku krvi. Medzi pacientmi liečenými celekoxibom v dávke 200 mg BID, 48 % pacientov bolo považovaných za neodpovedajúcich na lizinopril v čase finálnej klinickej návštevy (definované ako diastolický tlak krvi > 90 mm Hg alebo zvýšenie diastolického tlaku krvi > 10 % v porovnaní s východiskovou hodnotou) v porovnaní s 27 % pacientov liečených placebom; tento rozdiel bol štatisticky významný.

Cyklosporín a takrolimus

Súbežné podávanie NSAID a cyklosporínu alebo takrolimu pravdepodobne zvyšuje nefrotoxický účinok cyklosporínu a takrolimu. Pri súbežnom podávaní celekoxibu a niektorého z týchto liekov sa musí sledovať renálna funkcia.

Kyselina acetylsalicylová

Celekoxib je možné užívať s nízkymi dávkami kyseliny acetylsalicylovej, ale v prevencii KV ochorenia ju nenahradí. V predložených štúdiách, rovnako ako v prípade iných NSAID, bolo pri súbežnom podávaní nízkych dávok kyseliny acetylsalicylovej s celekoxibom preukázané zvýšené riziko vzniku GI vredov alebo iných GI komplikácií v porovnaní so samostatným užívaním celekoxibu (pozri časť 5.1).

Farmakokinetické interakcie

Účinky celekoxibu na iné lieky

Inhibícia CYP2D6

Celekoxib je inhibitor CYP2D6. Plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú substrátmi pre tento enzým, sa môžu zvýšiť, ak sa súbežne používa celekoxib. Lieky metabolizované CYP2D6 sú napríklad antidepresíva (tricyklické aj SSRI), neuroleptiká, antiarytmiká atď. Dávka individuálne dávkovo titrovaných substrátov CYP2D6 si môže vyžadovať zníženie po začatí liečby celekoxibom alebo zvýšenie po ukončení liečby celekoxibom.

Súbežné podávanie 200 mg celekoxibu dvakrát denne viedlo k 2,6-násobnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií dextrometorfánu a 1,5-násobnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií metoprololu (substráty CYP2D6). Tieto nárasty sú z dôvodu inhibície metabolizmu substrátov CYP2D6 celekoxibom.

Inhibícia CYP2C19

Štúdie *in vitro* preukázali určitý potenciál celekoxibu inhibovať metabolizmus katalyzovaný CYP2C19. Klinický význam tohto nálezu *in vitro* nie je známy. Lieky, ktoré sú metabolizované CYP2C19, sú napríklad diazepam, citalopram a imipramín.

Metotrexát

U pacientov s reumatoidnou artritídou nemal celekoxib štatisticky významný účinok na farmakokinetiku (plazmatický alebo renálny klírens) metotrexátu (v reumatologických dávkach). Pri súbežnom podávaní týchto látok je však potrebné zvážiť adekvátne sledovanie toxicity súvisiacej s metotrexátom.

Lítium

U zdravých jedincov viedlo súbežné podávanie 200 mg celekoxibu dvakrát denne spolu s 450 mg lítia dvakrát denne k priemernému zvýšeniu hodnoty C_{max} o 16 % a plochy pod krivkou (AUC) o 18 % lítia. Preto pacienti, ktorí užívajú lítium, majú byť pri začatí alebo ukončení liečby celekoxibom starostlivo sledovaní.

Perorálna antikoncepcia

V skúšaní interakcií neboli v prípade celekoxibu preukázané žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku perorálnej antikoncepcie (1 mg noretisterónu/35 µg etinylestradiolu).

Glibenklamid/tolbutamid

Celekoxib neovplyvňuje farmakokinetiku tolbutamidu (substrát cytochrómu CYP2C9) alebo glibenklamidu v klinicky významnom rozsahu.

Účinky iných liekov na celekoxib

Nízka aktivita CYP2C9 (slabí metabolizéri)

U pacientov, u ktorých je známe, že majú slabú aktivitu CYP2C9 (slabí metabolizéri) a je u nich preukázateľne vyššia systémová expozícia celekoxibu, môže súbežná liečba inhibítormi CYP2C9, akým je flukonazol, viesť k ďalšiemu nárastu systémovej expozície celekoxibu. Takejto kombinácii je potrebné sa vyhnúť u známych slabých metabolizátorov CYP2C9 (pozri časti 4.2 a 5.2).

CYP2C9 inhibitory a induktory

Pretože je celekoxib prevažne metabolizovaný cytochrómom CYP2C9, mala by sa pacientom užívajúcim flukonazol podávať polovičná odporúčaná dávka. Pri súbežnom užívaní 200 mg jednorazovej dávky celekoxibu a 200 mg dennej dávky flukonazolu, silného inhibítora cytochrómu CYP2C9, došlo k priemernému zvýšeniu hodnoty C_{max} celekoxibu o 60 % a AUC o 130 %. Súbežné podávanie celekoxibu s induktormi cytochrómu CYP2C9, ako sú rifampicín, karbamazepín a barbituráty, môže viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií celekoxibu.

Ketokonazol a antacidá

U ketokonazolu alebo antacid sa nepozorovalo ovplyvnenie farmakokinetiky celekoxibu.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách (potkanoch a králikoch) preukázali reprodukčnú toxicitu vrátane malformácií (pozri časti 4.3 a 5.3). Inhibícia syntézy prostaglandínov môže mať nepriaznivý dopad na graviditu. Údaje z epidemiologických štúdií poukazujú na zvýšené riziko spontánnych potratov po užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínov v skorom štádiu gravidity. Možnosť rizika pre ženy v gravidite nie je známa, ale nemožno ho vylúčiť. Celekoxib, tak ako iné lieky inhibujúce syntézu prostaglandínov, môže spôsobiť inerciu maternice a predčasné uzavretie *ductus arteriosus* počas posledného trimestra.

NSAID, vrátane celekoxibu, môžu spôsobiť nesprávne fungovanie obličiek plodu, ak sa užívajú počas druhého alebo tretieho trimestra gravidity, čo môže v závažných prípadoch viesť k zníženiu objemu plodovej vody alebo oligohydramniónu. Takéto účinky sa môžu objaviť krátko po začiatku liečby a väčšinou sú po vysadení liečby reverzibilné.

Celekoxib je kontraindikovaný v gravidite a u žien, ktoré môžu otehotnieť (pozri časti 4.3 a 4.4). Ak žena otehotnie počas liečby celekoxibom, liečba sa musí ukončiť.

Dojčenie

Celekoxib sa vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov v koncentráciách podobných plazmatickým. Pri podaní celekoxibu dojčiacim ženám bol pozorovaný iba veľmi nízky prechod celekoxibu do materského mlieka. Ženy, ktoré užívajú celekoxib, nesmú dojčiť.

Fertilita

Užívanie NSAID, vrátane celekoxibu, môže na základe mechanizmu účinku oneskoriť alebo zabrániť uvoľneniu ovariálnych folikul, ktoré boli spájané s reverzibilnou neplodnosťou u niektorých žien.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

CELEBREX má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, ktorí pri užívaní celekoxibu pociťujú závraty, vertigo alebo ospalosť, sa majú vyhnúť vedeniu vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

V **tabuľke 1** sú uvedené nežiaduce reakcie usporiadané podľa triedy orgánových systémov a zoradené podľa frekvencie výskytu, zohľadňujúc údaje z nasledovných zdrojov:

- Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s osteoartritídou a reumatoidnou artritídou s výskytom vyšším ako 0,01 % a vyšším, ako bol hlásený v skupine s placebom, počas 12 klinických skúšaní s placebom a/alebo s aktívnym komparátorom trvajúcich do 12 týždňov v denných dávkach od 100 mg do 800 mg celecoxibu. V dodatočných štúdiách, kde sa na porovnanie používali neselektívne NSAID, bolo celecoxibom v denných dávkach až do 800 mg liečených približne 7 400 pacientov s artritídou, vrátane približne 2 300 pacientov liečených 1 rok alebo dlhšie. Nežiaduce reakcie pozorované pri celecoxibe v týchto dodatočných štúdiách boli konzistentné s tými u pacientov s osteoartritídou a reumatoidnou artritídou uvedených v tabuľke 1.
- Nežiaduce reakcie lieku hlásené s výskytom vyšším ako bol hlásený pre placebo u účastníkov klinického skúšania liečených celecoxibom v dávke 400 mg denne v dlhodobých skúšaníach prevencie polypov trvajúcich 3 roky (skúšanie APC - Adenoma Prevention with Celecoxib a skúšanie PreSAP - Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps, pozri časť 5.1 – Kardiovaskulárna bezpečnosť – dlhodobé štúdie zahŕňajúce osoby so sporadickými adenomatóznymi polypmi).
- Nežiaduce reakcie identifikované zo sledovaní po uvedení lieku na trh - spontánne hlásenia počas obdobia v ktorom bolo liečených celecoxibom (rôzne dávky, trvanie liečby a indikácie) odhadom viac ako 70 miliónov pacientov. Hoci tieto nežiaduce reakcie boli identifikované ako reakcie zo sledovaní po uvedení lieku na trh, aby sa mohla určiť frekvencia, prihliadalo sa aj na údaje z klinických skúšaní. Frekvencia vychádza z kumulatívnej meta-analýzy údajov zhromaždených zo skúšaní spolu u 38 102 pacientov vystavených celecoxibu.

Tabuľka 1: nežiaduce reakcie z klinických skúšaní celecoxibu a zo sledovaní po uvedení lieku na trh (terminológia podľa databázy MedDRA)^{1,2}

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia podľa konvencií MedDRA					
	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	Veľmi zriedkavé (<1/10 000)	Neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy		sinusitída, infekcia horných dýchacích ciest, faryngitída, infekcia močových ciest				
Poruchy krvi a lymfatického systému			anémia	leukopénia, trombocytopenia	pancytopénia ⁴	
Poruchy imunitného systému		precitlivenosť			anafylaktický šok ⁴ , anafylaktická reakcia ⁴	
Poruchy metabolizmu a výživy			hyperkaliémia			

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia podľa konvencií MedDRA					
	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	Veľmi zriedkavé (<1/10 000)	Neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)
Psychické poruchy		insomnia	úzkosť, depresia, únava	stav zmätenosti, halucinácie ⁴		
Poruchy nervového systému		závrat, hypertónia, bolesť hlavy ⁴	cievna mozgová príhoda ¹ , parestézia, somnolencia	ataxia, dysgeúzia	intrakraniálna hemorágia (vrátane smrteľnej intrakraniálnej hemorágie) ⁴ , aseptická meningitída ⁴ , epilepsia (vrátane zhoršenia epilepsie) ⁴ , strata chuti ⁴ , strata čuchu ⁴	
Poruchy oka			rozmazané videnie, konjunktivitída ⁴	krvácanie oka ⁴	oklúzia tepien sietnice ⁴ , oklúzia žíl sietnice ⁴	
Poruchy ucha a labyrintu			tinitus, čiastočná strata sluchu ¹			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		infarkt myokardu ¹	srdcové zlyhávanie, palpitácie, tachykardia	arytmia ⁴		
Poruchy ciev	hypertenzia ¹ (vrátane zhoršenia hypertenzie)			pulmonárna embólia ⁴ , sčervenanie ⁴	vaskulitída ⁴	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		rinitída, kašeľ, dyspnoe ¹	bronchospazmus ⁴	pneumotitída ⁴		

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia podľa konvencií MedDRA					
	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	Veľmi zriedkavé (<1/10 000)	Neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)
Poruchy gastrointestinálneho traktu		nevoľnosť ⁴ , bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, nadúvanie, vracanie ¹ , dysfágia ¹	zápcha, gastritída, stomatitída, zápal gastrointestinálneho traktu (vrátane zhoršenia existujúceho gastrointestinálneho zápalu), grganie	gastrointestinálne krvácanie ⁴ , dvanástnikový vred, žalúdočný vred, vred pažeráka, intestinálny vred, vred hrubého čreva, intestinálna perforácia, ezofagitída, meléna, pankreatitída, kolitída ⁴		
Poruchy pečene a žľových ciest			abnormálna funkcia pečene, zvýšenie pečeňových enzýmov (vrátane zvýšenia AST a ALT)	hepatitída ⁴	zlyhanie pečene ⁴ (niekedy fatálne alebo vyžadujúce transplantáciu pečene), fulminantná hepatitída ⁴ (niekedy s fatálnym záverom), nekróza pečene ⁴ , cholestáza ⁴ , cholestatická hepatitída ⁴ , žltáčka ⁴	

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia podľa konvencií MedDRA					
	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	Veľmi zriedkavé (<1/10 000)	Neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka, pruritus (vrátane generalizovaného pruritu)	urtikária, ekchymóza ⁴	angioedém ⁴ , alopecia, fotosenzitivita	exfoliatívna dermatitída ⁴ , multiformný erytém ⁴ , Stevensov-Johnsonov syndróm ⁴ , toxická epidermálna nekrolýza ⁴ , vyrážka s eozinofiiliou a systémovými príznakmi spôsobená liekmi (DRESS) ⁴ , akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) ⁴ , bulózná dermatitída ⁴	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesť kĺbov ⁴	svalové kŕče (kŕče v nohách)		myozitída ⁴	
Poruchy obličiek a močových ciest			zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie močoviny v krvi	akútne renálne zlyhanie ⁴ , hyponatriémia ⁴	tubulointersticiálna nefritída ⁴ , nefrotický syndróm ⁴ , minimálne lézie pri glomerulonefritíde ⁴	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				porucha menštruácie ⁴		neplodnosť u žien (zníženie plodnosti u žien) ³

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia podľa konvencií MedDRA					
	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	Veľmi zriedkavé (<1/10 000)	Neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		ochorenie podobné chrípke, periférny edém / zadržiavanie tekutín	opuch tváre, bolesť na hrudníku ⁴			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		zranenie (zranenie pri nehode)				

AST- aspartátaminotransferáza

ALT- alanínaminotransferáza

1 Nežiaduce reakcie zo skúšaní prevencie polypov, reprezentujúce účastníkov klinického skúšania liečených celecoxibom v dávke 400 mg denne v 2 klinických skúšaníach v trvaní 3 roky (skúšania APC - Adenoma Prevention with Celecoxib a PreSAP - Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). Nežiaduce reakcie uvedené vyššie zo skúšaní prevencie polypov sú len tie, ktoré boli predtým zaznamenané zo skúseností po uvedení lieku na trh alebo sa vyskytli častejšie ako v skúšaníach artritídy.

2 Navyše, nasledovné predtým neznáme nežiaduce reakcie zo skúšaní prevencie polypov, reprezentujúce účastníkov klinického skúšania liečených celecoxibom v dávke 400 mg denne v 2 klinických skúšaníach v trvaní 3 roky (skúšania APC - Adenoma Prevention with Celecoxib a PreSAP - Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps) sú:

Časté: angína pectoris, syndróm dráždivého čreva, nefrolitiáza, zvýšenie kreatinínu v krvi, benígna hyperplázia prostaty, nárast telesnej hmotnosti. Menej časté: infekcia Helicobacter, herpes zoster, eryzipel, bronchopneumónia, zápal vnútorného ucha, infekcia ďasien, lipóm, opacita v sklovci, hemorágia spojovky, hlboká žilová trombóza, dysfónia, hemoroidálna hemorágia, častá stolica, vredy v ústach, alergická dermatitída, ganglion, noktúria, vaginálne krvácanie, citlivosť prsníkov, zlomenina dolnej končatiny, zvýšenie sodíka v krvi.

3 Ženy, ktoré chcú otehotnieť sú vylúčené zo všetkých klinických skúšaní a teda použitie údajov z databázy klinických skúšaní pre stanovenie frekvencie tohto nežiaduceho účinku bolo neopodstatnené.

4 Frekvencia nežiaducich účinkov vychádza z kumulatívnych meta-analýz zo skúšaní spolu u 38 102 pacientov.

V konečných údajoch (posúdených) zo skúšaní APC a PreSAP u pacientov liečených celecoxibom v dávke 400 mg denne trvajúcim 3 roky (údaje spojené z oboch skúšaní; výsledky jednotlivých skúšaní si pozrite v časti 5.1) bol oproti placebo vyšší podiel infarktu myokardu - 7,6 udalostí na 1 000 pacientov (menej časté) a vyšší podiel oproti placebo nebol prítomný pre cievnu mozgovú príhodu (typy sa nediferencovali).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú žiadne klinické skúsenosti s predávkovaním. Jednorazové dávky až do 1 200 mg a viacnásobné dávky do 1 200 mg dvakrát denne boli podávané zdravým dobrovoľníkom počas 9 dní bez klinicky významných nežiaducich účinkov. V prípade podozrenia na predávkovanie sa musí poskytnúť vhodná podporná liečebná starostlivosť, napr. vyprázdenie obsahu žalúdka, lekársky dohľad a v prípade potreby zaviesť symptomatickú liečbu. Vzhľadom k pevnej väzbe na bielkoviny je nepravdepodobné, že liek možno účinne odstrániť z organizmu dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidové antiflogistiká a antireumatiká, koxiby, ATC kód: M01AH01

Mechanizmus účinku

Celecoxib je v rozsahu klinickej dávky (200 – 400 mg denne) perorálny selektívny inhibítor COX-2. V tomto rozsahu dávok nebola u zdravých dobrovoľníkov pozorovaná štatisticky významná inhibícia COX-1 (posudzovaná *ex vivo* ako inhibícia tvorby tromboxánu B₂ [TxB₂]).

Farmakodynamické účinky

Cyklooxygenáza je zodpovedná za tvorbu prostaglandínov. Identifikovali sa dve izoformy, COX-1 a COX-2. COX-2 je izoforma enzýmu, u ktorej sa preukázalo, že je indukovaná prozápalovými stimulmi a predpokladá sa aj jej primárna zodpovednosť za syntézu prostaglandínových mediátorov bolesti, zápalu a horúčky. COX-2 sa zúčastňuje ovulácie, implantácie a uzatvorenia *ductus arteriosus*, regulovania renálnych funkcií a funkcií centrálného nervového systému (vyvolanie horúčky, vnímanie bolesti a kognitívne funkcie). Môže mať aj istú úlohu pri hojení vredov. U človeka bola izoforma COX-2 identifikovaná v tkanivách v okolí gastrických vredov, ale jej vzťah k hojeniu vredov sa nestanovil.

Rozdiel v antitrombocytarnej aktivite medzi niektorými COX-1 inhibujúcimi NSAID a COX-2 selektívnymi inhibítormi môže mať klinický význam u pacientov s rizikom tromboembolických reakcií. COX-2 selektívne inhibítory znižujú tvorbu systémového (a tým pravdepodobne aj endoteliálneho) prostacyklínu bez ovplyvnenia tromboxánu krvných doštičiek.

Celecoxib je diaryl-substituovaný pyrazol, chemicky podobný iným nearylamínovým sulfónamidom (napr. tiazidy, furosemid), ktorý sa však líši od arylamínových sulfónamidov (napr. sulfametoxazol a iné sulfónamidové antibiotiká).

Od dávky závislý účinok na tvorbu TxB₂ sa pozoroval po vysokých dávkach celecoxibu. Avšak v sérii malých štúdií s viacnásobnými dávkami 600 mg celecoxibu dvakrát denne (trojnásobok najvyššej odporúčanej dávky) u zdravých osôb nemal celecoxib žiadny účinok na agregáciu krvných doštičiek alebo čas krvácania v porovnaní s placebom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Boli uskutočnené viaceré štúdie potvrdzujúce účinnosť a bezpečnosť v liečbe osteoartrózy, reumatoidnej artritídy a u ankylozujúcej spondylitídy. Celecoxib bol hodnotený v liečbe zápalu a bolesti pri osteoartróze kolena a bedra približne u 4 200 pacientov užívajúcich placebo alebo celecoxib počas 12 týždňov. Hodnotil sa tiež v liečbe zápalu a bolesti pri reumatoidnej artritíde približne u 2 100 pacientov užívajúcich placebo alebo celecoxib počas 24 týždňov. Celecoxib podávaný v denných dávkach 200 – 400 mg poskytoval úľavu od bolesti počas 24 hodín od začiatku užívania. V klinických štúdiách s placebom a aktívnym komparátorom trvajúcich až 12 týždňov bol celecoxib hodnotený v symptomatickej liečbe ankylozujúcej spondylitídy u 896 pacientov. Celecoxib v týchto štúdiách v dávkach 100 mg dvakrát denne, 200 mg jedenkrát denne, 200 mg dvakrát denne a 400 mg jedenkrát denne potvrdil významné zlepšenie bolestivosti, celkovej aktivity ochorenia a funkčného stavu u ankylozujúcej spondylitídy.

Bolo uskutočnených päť randomizovaných dvojito-zaslepených kontrolovaných štúdií s plánovanou endoskopiou hornej časti gastrointestinálneho traktu približne u 4 500 pacientov bez počiatočnej ulcerácie (dávky celecoxibu 50 – 400 mg dvakrát denne). 12-týždňové endoskopické štúdie s celecoxibom (100 – 800 mg denne) boli spojené so významne nižším rizikom gastroduodenálnych vredov v porovnaní s naproxénom (1 000 mg denne) a ibuprofénom (2 400 mg denne). Údaje boli v porovnaní s diklofenakom (150 mg denne) rozporné. V dvoch 12-týždňových štúdiách nebolo percento pacientov s endoskopickými gastroduodenálnymi ulceráciami preukazne odlišné medzi placebom a celecoxibom v dávkach 200 mg dvakrát denne a 400 mg dvakrát denne.

V prospektívnej dlhodobej štúdiu bezpečnosti (v trvaní 6 až 15 mesiacov, CLASS štúdia) dostávalo 5 800 pacientov s osteoartrózou a 2 200 pacientov s reumatoidnou artritídou 400 mg celekoxibu dvakrát denne (štvrtnásobok odporúčaných dávok pre osteoartrózu a dvojnásobok pre reumatoidnú artritídu), ibuprofén 800 mg trikrát denne (ter in die, TID) alebo diklofenak 75 mg dvakrát denne (BID) (oba v terapeutických dávkach). 22 % zaradených pacientov užívalo súbežne nízku dávku kyseliny acetylsalicylovej (≤ 325 mg/deň) predovšetkým ako KV profylaxiu. V hlavnom konečnom ciele, ktorým boli komplikované vredy (definované ako gastrointestinálne krvácanie, perforácia alebo obštrukcia) nebol významný rozdiel medzi celekoxibom a ibuprofénom alebo diklofenakom. Tiež v skupine s kombináciou NSAID nebol štatisticky významný rozdiel u komplikovaných vredov (relatívne riziko 0,77; 95 % I.S. 0,41 – 1,46; na základe celého trvania štúdie). Výskyt komplikovaných a symptomatických vredov, ktorý bol kombinovaným cieľom, bol významne nižší v skupine s celekoxibom v porovnaní so skupinou s NSAID, relatívne riziko 0,66; 95 % I.S. 0,45 – 0,97, ale nebol významný rozdiel medzi celekoxibom a diklofenakom. Pacienti užívajúci celekoxib a súbežne nízku dávku kyseliny acetylsalicylovej mali štvornásobne vyšší výskyt komplikovaných vredov v porovnaní s pacientami užívajúcimi samotný celekoxib. Výskyt klinicky významných poklesov hemoglobínu (> 2 g/dl) potvrdených pri opakovanom testovaní bol významne nižší u pacientov užívajúcich celekoxib v porovnaní so skupinou s NSAID, relatívne riziko 0,29; 95 % I.S. 0,17 – 0,48. Preukázane nižší výskyt týchto príhod s celekoxibom sa udržoval s použitím kyseliny acetylsalicylovej alebo bez nej.

V prospektívnej randomizovanej 24-týždňovej štúdiu bezpečnosti u pacientov, ktorí boli vo veku ≥ 60 rokov alebo mali v anamnéze gastroduodenálne vredy [užívatelia kyseliny acetylsalicylovej (ASA) vylúčení], bolo percento pacientov so znížením hladiny hemoglobínu (≥ 20 g/l) a/alebo hematokritu (≥ 10 %), definovaného alebo predpokladaného GI pôvodu, nižšie u pacientov liečených celekoxibom 200 mg dvakrát denne (N = 2 238) v porovnaní s pacientami liečenými diklofenakom SR 75 mg dvakrát denne plus omeprazol 20 mg jedenkrát denne (N2 246) (0,2 % vs. 1,1 % pre definovaný GI pôvod, $p = 0,004$; 0,4 % vs. 2,4 % pre predpokladaný GI pôvod, $p = 0,0001$). Výskyt klinicky manifestovaných GI komplikácií, ako sú perforácia, obštrukcia alebo hemorágia bol veľmi nízky bez rozdielov medzi liečebnými skupinami (4 – 5/skupina).

Kardiovaskulárna bezpečnosť – dlhodobé štúdie zahŕňajúce osoby so sporadickými adenomatóznymi polypmi

Boli vykonané dve štúdie, ktoré zahŕňali osoby so sporadickým adenomatóznymi polypmi, s celekoxibom. Boli to APC skúšanie a PreSAP skúšanie. V APC skúšaní sa zistilo dávkovo závislé zvýšenie v zloženom koncovom ukazovateli KV úmrtia, infarktu myokardu alebo mŕtvice (posudzovaná) s celekoxibom v porovnaní s placebom počas viac ako 3 rokov liečby. PreSAP skúšanie nepreukázalo štatisticky významné zvýšenie rizika pre ten istý zložený koncový ukazovateľ.

V APC skúšaní boli relatívne riziká porovnávané s placebom pre zložený koncový ukazovateľ (posudzovaný) KV úmrtia, infarktu myokardu alebo mŕtvice nasledovné 3,4 (95 % CI 1,4 – 8,5) s celekoxibom v dávke 400 mg dvakrát denne a 2,8 (95 % CI 1,1 – 7,2) s celekoxibom v dávke 200 mg dvakrát denne. Kumulatívne pomery pre tento zložený koncový ukazovateľ po viac ako 3 rokoch boli 3,0 % (20/671 osôb) a 2,5 % (17/685 osôb) v porovnaní ku 0,9 % (6/679 osôb) pre placebo. Zvýšenia pre obidve skupiny s dávkami celekoxibu v porovnaní s placebom boli hlavne vzhľadom na zvýšený výskyt infarktu myokardu.

V PreSAP skúšaní, relatívne riziko porovnávané s placebom pre ten istý zložený koncový ukazovateľ (posudzovaný) bolo 1,2 (95 % CI 0,6 – 2,4) s celekoxibom v dávke 400 mg jedenkrát denne porovnávané s placebom. Kumulatívne pomery pre tento zložený koncový ukazovateľ po viac ako 3 rokoch liečby boli 2,3 % (21/933 osôb) a 1,9 % (12/628 osôb). Výskyt infarktu myokardu (posudzovaný) bol 1,0 % (9/933 osôb) s celekoxibom v dávke 400 mg jedenkrát denne a 0,6 % (4/628) s placebom.

Údaje z tretej dlhodobej štúdie, ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) nepreukázali významné zvýšenie KV rizika s celekoxibom v dávke 200 mg dvakrát denne

v porovnaní s placebom. Relatívne riziko v porovnaní s placebom pre podobný zložený koncový ukazovateľ (KV smrť, infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda) bolo 1,14 (95% CI 0,61 – 2,15) pre celekoxib 200 mg dvakrát denne. Výskyt infarktu myokardu bol 1,1 % (8/717 osôb) s celekoxibom v dávke 200 mg dvakrát denne a 1,2 % (13/1070 pacientov) s placebom.

Prospektívne randomizované zhodnotenie integrovanej bezpečnosti celekoxibu v porovnaní s ibuprofénom alebo naproxénom (Prospective randomised evaluation of celecoxib integrated safety vs. ibuprofen or naproxen - PRECISION)

Štúdia PRECISION bola dvojito zaslepená štúdia kardiovaskulárnej bezpečnosti u pacientov s osteoartrózou (OA) alebo reumatoidnou artritídou (RA) s prítomným kardiovaskulárnym ochorením alebo jeho vysokou pravdepodobnosťou, ktorá porovnávala celekoxib (200 mg – 400 mg denne) s naproxénom (750 mg -1 000 mg denne) a ibuprofénom (1 800 mg – 2 400 mg denne). Primárnym koncovým ukazovateľom, podľa Antiplatelet Trialists Collaboration (APTC), bol nezávisle posudzovaný zložený ukazovateľom pozostávajúci z kardiovaskulárnej smrti (vrátane smrti z dôvodu hemorágie), infarktu myokardu bez smrteľných následkov alebo cievnej mozgovej príhody bez smrteľných následkov. Štúdia bola plánovaná s 80% silou na vyhodnocovanie non-inferiority. Všetkým pacientom bol nezaslepeno predpísaný ezomeprazol (20 mg -40 mg) z dôvodu ochrany gastrointestinálneho systému. Pacienti, ktorí užívali nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej mali povolené v tejto liečbe pokračovať a na začiatku štúdie bola takmer polovica pacientov liečená aj kyselinou acetylsalicylovou. Sekundárne a terciárne koncové ukazovatele zahŕňali kardiovaskulárne, gastrointestinálne a renálne výsledky. Priemerná vydaná dávka bola 209 ± 37 mg/deň pre celekoxib, 2045 ± 246 mg/deň pre ibuprofén a 852 ± 103 mg/deň pre naproxén. Pokiaľ ide o primárne koncové ukazovatele, celekoxib, v porovnaní buď s naproxénom alebo ibuprofénom, splňal všetky štyri vopred špecifikované požiadavky na non- inferioritu, pozri tabuľku 2.

Ostatné nezávisle posudzované sekundárne a terciárne koncové ukazovatele zahŕňali kardiovaskulárne, gastrointestinálne a renálne výsledky. Dodatočne ešte prebehla podštúdia v trvaní 4 mesiace, zameraná na účinky všetkých troch liečiv na krvný tlak, meraný ambulatným sledovaním (Ambulatory blood pressure monitoring - ABPM).

Tabuľka 2. Primárna analýza kombinovaných koncových ukazovateľov posúdená podľa APTC

Analýza podľa liečebného úmyslu (Intent-To-Treat Analysis – ITT, až do mesiaca 30)			
	celekoxib 100 mg – 200 mg dvakrát denne	ibuprofén 600 mg - 800 mg trikrát denne	naproxén 375 mg – 500 mg dvakrát denne
N	8 072	8 040	7 969
Účastníci klinického skúšania s udalosťami	188 (2,3%)	218 (2,7%)	201 (2,5%)
Párované porovnanie	celekoxib vs. naproxén	celekoxib vs. ibuprofén	ibuprofén vs. naproxén
HR (95% CI)	0,93 (0,76; 1,13)	0,86 (0,70; 1,04)	1,08 (0,89; 1,31)
Modifikovaná analýza podľa liečebného úmyslu (Modified Intent-To-Treat Analysis – mITT) až do mesiaca 43			
	celekoxib 100 mg – 200 mg dvakrát denne	ibuprofén 600 mg - 800 mg trikrát denne	naproxén 375 mg – 500 mg dvakrát denne
N	8 030	7 990	7 933
Účastníci klinického skúšania s udalosťami	134 (1,7%)	155 (1,9%)	144 (1,8%)
Párované porovnanie	celekoxib vs. naproxén	celekoxib vs. ibuprofén	ibuprofén vs. naproxén

HR (95% CI)	0,90 (0,72; 1,14)	0,81 (0,64; 1,02)	1,12 (0,889; 1,40)
-------------	-------------------	-------------------	--------------------

HR- hazard ratio

BID- bis in die (dvakrát denne)

TID- ter in die (trikrát denne)

Výsledky boli číselne celkovo podobné pre celecoxib a porovnávané skupiny, ako aj v sekundárnych a terciárnych koncových ukazovateľoch. Celkovo sa neobjavili žiadne neočakávané bezpečnostné zistenia.

Štúdia PRECISION naznačuje, že celecoxib v najnižšej schválenej terapeutickej dávke 100 mg dvakrát denne je non-inferiórny v porovnaní s ibuprofénom v rozmedzí dávok 600 mg – 800 mg trikrát denne alebo naproxénom v rozmedzí dávok 375 mg – 500 mg dvakrát denne s ohľadom na kardiovaskulárne nežiaduce účinky. Kardiovaskulárne riziká skupiny NSAID, vrátane koxibov sú závislé na dávke, preto výsledky pre celecoxib 200 mg denne nemožno z pohľadu kombinovaných kardiovaskulárnych koncových ukazovateľov extrapolovať na dávkovacie režimy, ktoré vyžadujú vyššie dávky celecoxibu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Celecoxib sa dobre absorbuje a dosahuje maximálne plazmatické koncentrácie približne po 2 – 3 hodinách. Dávkovanie s jedlom (s vysokým obsahom tuku) oneskoruje absorpciu celecoxibu asi o 1 hodinu, čo vedie k dosiahnutiu hodnoty času T_{max} za 4 hodiny a zvyšuje biologickú dostupnosť približne o 20 %.

U zdravých dospelých dobrovoľníkov bola celková systémová expozícia (AUC) celecoxibu pri podávaní v neporušenej kapsule ekvivalentná expozícii po konzumácii jablkovej šťavy posypanej obsahom kapsuly. Po vysypaní obsahu kapsuly na jablkovú šťavu neboli zistené žiadne významné zmeny v hodnotách C_{max} , T_{max} , ani $T_{1/2}$.

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je približne 97% pri terapeutických plazmatických koncentráciách a liek sa neviaže sa prednostne na erytrocyty.

Biotransformácia

Celecoxib sa metabolizuje predovšetkým prostredníctvom cytochrómu P450 2C9. Zistili sa tri metabolity, neaktívne ako COX-1 alebo COX-2 inhibítory v ľudskej plazme, a to primárny alkohol, zodpovedajúca kyselina karboxylová a jej glukuronidové konjugáty.

Aktivita cytochrómu P450 2C9 je redukovaná u jednotlivcov s genetickým polymorfizmom vedúcim k redukcii enzymatickej aktivity ako u jednotlivcov s homozygotným polymorfizmom pre CYP2C9*3.

Vo farmakokinetickej štúdií celecoxibu v dávke 200 mg podanej jedenkrát denne zdravým dobrovoľníkom s genotypom buď CAP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 alebo CYP2C9*3/*3 bol medián C_{max} a AUC_{0-24} celecoxibu na 7. deň priemerne 4-násobný a 7-násobný u osôb s genotypom CYP2C9*3/*3 v porovnaní s inými genotypmi. V troch samostatných jednodávkových štúdiách zahŕňajúcich celkovo 5 osôb s genotypom CYP2C9*3/*3 zvýšila jedna dávka AUC_{0-24} priemerne 3-násobne v porovnaní ku normálnym metabolizérom. Očakáva sa, že frekvencia homozygotného genotypu *3/*3 je 0,3 – 1,0 % medzi rozdielnymi etnickými skupinami.

U pacientov, u ktorých je známe alebo sa očakáva, že majú slabú aktivitu CYP2C9 (slabí metabolizéri) založenú na predchádzajúcej anamnéze/skúsenosti s inými substrátmi CYP2C9, sa má celecoxib podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.2 a 4.5).

Nezistili sa klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických parametroch celecoxibu medzi staršou americkou černoškou populáciou a belochmi.

Staršie ženy (> 65 rokov) majú plazmatickú koncentráciu celekoxibu zvýšenú približne o 100 %.

V porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene majú pacienti s miernou poruchou funkcie pečene zvýšenie C_{max} celekoxibu priemerne o 53 % a AUC priemerne o 26 %. Zodpovedajúce hodnoty u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene boli 41 % a 146 %. Metabolická kapacita u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene najlepšie korelovala s hodnotami ich albumínov. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (sérový albumín 25 – 35 g/l) sa má liečba začať polovicou odporúčanej dávky. Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene (sérový albumín < 25 g/l) neboli skúmaní, a preto je celekoxib v tejto skupine pacientov kontraindikovaný.

S použitím celekoxibu pri poruche funkcie obličiek sú obmedzené skúsenosti. Farmakokinetika celekoxibu sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek neštudovala, hoci je nepravdepodobné, že by bola u takýchto pacientov výrazne zmenená. Preto je u pacientov s poruchou funkcie obličiek potrebná opatrnosť. Závažná porucha funkcie obličiek je kontraindikovaná.

Eliminácia

Celekoxib sa z organizmu eliminuje predovšetkým metabolizmom. Menej ako 1 % podanej dávky sa vylučuje v nezmenenej forme močom. Interindividuálna variabilita po expozícii celekoxibom je asi 10-násobná. V rozsahu terapeutického dávkovania vykazuje celekoxib dávkovo a časovo nezávislú farmakokinetiku. Eliminačný polčas je 8 – 12 hodín. Rovnovážne plazmatické koncentrácie sa dosahujú približne do 5 dní liečby.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje o bezpečnosti založené na konvenčných štúdiách toxicity po opakovanom podaní, mutagenity alebo karcinogenity nepreukázali pre ľudí žiadne osobitné riziko okrem tých, ktoré sú uvedené v častiach 4.4, 4.6 a 5.1 Súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Celekoxib podávaný v perorálnej dávke ≥ 150 mg/kg/deň (približne dvojnásobok ľudskej expozície pri dávke 200 mg podávanej dvakrát denne, meranej na základe AUC_{0-24}) spôsobil zvýšený výskyt defektov ventrikulárneho septa, zriedkavú udalosť, a poruchy plodu ako zrasty rebier, zrasty hrudnej kosti a deformácie hrudnej kosti u králikov liečených počas obdobia organogenézy. Bolo pozorované od dávky závislé zvýšenie výskytu diafragmatických hernií u potkanov, ktorým boli podávané perorálne dávky ≥ 30 mg/kg/deň (približne šesťnásobok ľudskej expozície pri dávke 200 mg podávanej dvakrát denne, meranej na základe AUC_{0-24}) počas obdobia organogenézy. Tieto účinky sa predpokladajú následkom inhibície syntézy prostaglandínov. U potkanov viedla expozícia celekoxibu v štádiu skorého embryonálneho vývinu k preimplantačným a postimplantačným stratám a zníženiu schopnosti prežitia embrya/plodu.

Celekoxib sa vylučoval do materského mlieka potkanov. V perinatálnych a postnatálnych štúdiách u potkanov bola pozorovaná toxicita u mláďat.

V dvojročnej štúdiu toxicity sa u samcov potkanov po vysokých dávkach pozoroval vzostup neadrenálnej trombózy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

monohydrát laktózy

laurylsíran sodný

povidón K 30

sodná soľ kroskarmelózy

stearát horečnatý

Obal kapsuly

želatína

oxid titaničitý E171

Potlač kapsuly

hlinitý lak indigokarmínu E132 (CELEBREX 100 mg)

žltý oxid železitý E172 (CELEBREX 200 mg)

šelak

propylénglykol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

- priehľadné alebo nepriehľadné blistre typu PVC/aklar/hliníková fólia
- priehľadné alebo nepriehľadné blistre typu PVC/hliníková fólia
- hliníkové chladom tvarované blistre

CELEBREX 100 mg:

Balenia po 10, 20, 30, 40, 50, 60 alebo 100 tvrdých kapsúl.

CELEBREX 200 mg:

Balenia po 10, 20, 30, 40, 50, 60 alebo 100 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

CELEBREX 100 mg: 29/0039/99-S

CELEBREX 200 mg: 29/0040/99-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIE REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 7. júla 1999

Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. februára 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2022