

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Celebrex 100 mg trde kapsule
Celebrex 200 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Celebrex 100 mg trde kapsule
Ena trda kapsula vsebuje 100 mg celekoksiba.

Pomožna snov z znanim učinkom:
Ena trda kapsula vsebuje 142,2 mg laktoze, kar ustreza 149,7 mg laktoze monohidrata.

Celebrex 200 mg trde kapsule
Ena trda kapsula vsebuje 200 mg celekoksiba.

Pomožna snov z znanim učinkom:
Ena trda kapsula vsebuje 47,3 mg laktoze, kar ustreza 49,8 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Celebrex 100 mg trde kapsule
Bele do skoraj bele, trde želatinske kapsule z modro črto na zgornjem in spodnjem delu kapsule in belima oznakama »7767« na zgornjem delu ter »100« na spodnjem delu kapsule.

Celebrex 200 mg trde kapsule
Bele do skoraj bele, trde želatinske kapsule z zlato črto na zgornjem in spodnjem delu kapsule in belima oznakama »7767« na zgornjem delu ter »200« na spodnjem delu kapsule.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Celebrex je indicirano pri odraslih za simptomatsko zdravljenje osteoartroze, revmatoidnega artritisa in ankilozirajočega spondilitisa.

Odločitev, da se predpiše selektivni zaviralec ciklooksigenaze-2 (COX-2), mora temeljiti na oceni vseh tveganj za vsakega posameznega bolnika (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Ker se tveganje za srčno-žilna obolenja pri večjih odmerkih celekoksiba in daljši izpostavljenosti zdravilu lahko poveča, naj bo trajanje zdravljenja čim krajše, dnevni odmerek pa najmanjši, ki je še učinkovit. Občasno je treba ponovno oceniti potrebo bolnika po lajšanju simptomov in njegov odziv na zdravljenje, še posebej to velja pri bolnikih z osteoartrozo (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.8 in 5.1).

Osteoartroza

Običajni priporočeni dnevni odmerek je 200 mg, ki naj ga bolnik vzame enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih. Pri nekaterih bolnikih, pri katerih se simptomi ne izboljšajo v zadostni meri, lahko večji odmerek 200 mg dvakrat na dan poveča učinkovitost zdravljenja. V kolikor po dveh tednih zdravljenja ni izboljšanja, je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja.

Revmatoidni artritis

Priporočeni začetni dnevni odmerek je 200 mg, ki naj ga bolnik vzame v dveh deljenih odmerkih. Če je treba, se odmerek kasneje lahko poveča na 200 mg dvakrat na dan. V kolikor po dveh tednih zdravljenja ni izboljšanja, je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja.

Ankilozirajoči spondilitis

Priporočeni dnevni odmerek je 200 mg, ki naj ga bolnik vzame enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih. Pri nekaterih bolnikih, pri katerih se simptomi ne izboljšajo v zadostni meri, lahko večji odmerek 400 mg, ki ga bolnik vzame enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih, poveča učinkovitost zdravljenja. V kolikor po dveh tednih zdravljenja ni izboljšanja, je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja.

Največji priporočeni dnevni odmerek je 400 mg za vse indikacije.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Na začetku je treba uporabiti 200 mg na dan, kot pri odraslih. Če je treba, se odmerek kasneje poveča na 200 mg dvakrat na dan. Posebna previdnost je potrebna pri starejših osebah, pri katerih je telesna masa manjša od 50 kg (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Celekoksib ni indiciran za uporabo pri otrocih.

Bolniki, ki slabo presnavljajo preko encima CYP2C9

Celekoksib je treba previdno uporabljati pri bolnikih, za katere je na podlagi genotipizacije, anamneze ali izkušenj z drugimi substrati CYP2C9 znano ali se domneva, da slabo presnavljajo preko encima CYP2C9. Taki bolniki imajo namreč večje tveganje za neželene učinke, odvisne od odmerka. Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka na polovico najmanjšega priporočenega odmerka (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih s potrjeno zmerno okvaro jeter (serumski albumin 25-35 g/l) zdravljenje začnemo s polovičnim priporočenim odmerkom. Izkušnje s takimi bolniki so omejene predvsem na bolnike s cirozo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Izkušnje z uporabo celekoksiba pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic so omejene, zato je treba take bolnike zdraviti previdno (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Peroralna uporaba

Zdravilo Celebrex se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Bolnikom, ki težko pogoltnejo kapsule, lahko vsebino kapsule dodamo v jabolčno čežano, riževo kašo, jogurt ali pretlačeno banano. To naredimo tako, da celotno vsebino kapsule previdno stresemo na poravnano čajno žličko jabolčne čežane, riževe kaše, jogurta ali pretlačene banane (naštete sestavine so lahko ohlajene ali sobne temperature), vsebino pa je treba zaužiti takoj skupaj z 240 ml vode. Vsebina kapsule, potresena po jabolčni čežani, riževi kaši ali jogurtu, je v hladilniku stabilna do 6 ur (2 - 8 °C). Vsebine kapsule, potresene po pretlačeni banani, se ne sme shranjevati v hladilniku in jo je treba zaužiti takoj.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Znana preobčutljivost na sulfonamide.
- Aktiven peptični ulkus ali krvavitev iz gastrointestinalnega trakta.
- Bolniki, ki so imeli v preteklosti astmo, akutni rinitis, nosne polipe, angionevrotični edem, urtikarijo ali katero drugo alergijsko reakcijo po jemanju acetilsalicilne kisline ali drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID – Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs), vključno z zaviralci COX-2 (ciklooksigenaze-2).
- V času nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, razen če uporabljajo učinkovito metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6). Ugotovili so, da celekoksib povzroča malformacije ploda pri dveh testiranih živalskih vrstah (glejte poglavji 4.6 in 5.3). Pri človeku nevarnost zaradi jemanja zdravila v času nosečnosti ni znana, a je ne moremo izključiti.
- Dojenje (glejte poglavji 4.6 in 5.3).
- Huda motnja v delovanju jeter (serumski albumin < 25 g/l ali Child-Pugh ≥ 10).
- Bolniki z ocenjenim očistkom kreatinina < 30 ml/min (0,5 ml/s).
- Vnetna črevesna bolezen.
- Kongestivno srčno popuščanje (NYHA II-IV).
- Potrjena ishemična bolezen srca, bolezen perifernih arterij in/ali cerebrovaskularna bolezen.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinki na prebavila

Pri bolnikih, zdravljenih s celekoksibom, so se na zgornjih in spodnjih prebavilih pojavljali zapleti (perforacije, ulkusi ali krvavitve), v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov, ki jih med uporabo NSAID najbolj ogrožajo zapleti na prebavilih: starejših bolnikov, bolnikov, ki sočasno uporabljajo kakšen drug NSAID ali zdravila za zaviranje agregacije trombocitov (kot je acetilsalicilna kislina) ali glukokortikoide, bolnikov, ki uživajo alkohol, in bolnikov z anamnezo boleznih prebavil, na primer ulkusov ali gastrointestinalnih krvavitev.

Nadalje obstaja večje tveganje za neželene učinke v prebavilih (razjeda v prebavilih ali drugi zapleti prebavil), kadar se celekoksib uporablja sočasno z acetilsalicilno kislino (tudi, če so njeni odmerki majhni).

V dolgotrajnih kliničnih preskušanjih so ugotovili, da glede gastrointestinalne varnosti pri primerjavi selektivnih zaviralcev COX-2 in acetilsalicilne kisline ter NSAID in acetilsalicilne kisline, ni nobene pomembne razlike (glejte poglavje 5.1).

Sočasna uporaba NSAID

Celekoksiba se ne sme uporabljati sočasno z NSAID, razen z acetilsalicilno kislino.

Srčno-žilni dogodki

V primerjavi s placebom so v dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji pri osebah s sporadičnimi adenomatoznimi polipi, ki so jih zdravili s celekoksibom v odmerkih po 200 mg dvakrat na dan in 400 mg dvakrat na dan, ugotovili povečano število resnih srčno-žilnih dogodkov, v glavnem srčna kap (glejte poglavje 5.1).

Ker se tveganje za srčno-žilne dogodke pri večjih odmerkih celekoksiba in daljši izpostavljenosti zdravilu lahko poveča, naj bo trajanje zdravljenja čim krajše, dnevni odmerek pa najmanjši, ki je še učinkovit. Dolgotrajna uporaba NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, je bila povezana s povečanim tveganjem za srčno-žilne in trombotične neželene učinke. Natančna velikost tveganja, povezanega z uporabo enkratnega odmerka, ni bila ugotovljena, prav tako ni bilo ugotovljeno natančno trajanje zdravljenja, ki je povezano s povečanim tveganjem. Občasno je treba ponovno oceniti potrebo bolnika po lajšanju simptomov in njegov odziv na zdravljenje, še posebej to velja pri bolnikih z osteoartrazo (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.8 in 5.1).

Bolnike s pomembnimi dejavniki tveganja za srčno-žilne dogodke (na primer hipertenzija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen, kajenje) lahko zdravimo s celekoksibom le po skrbnem premisleku (glejte poglavje 5.1).

Selektivni zaviralci COX-2 ne delujejo antitrombotično, zato niso nadomestilo za acetilsalicilno kislino v profilaksi srčno-žilnih trombotičnih bolezni. Zato antiagregacijskega zdravljenja ne smemo prekiniti (glejte poglavje 5.1).

Zastajanje tekočine in edemi

Pri bolnikih, ki so jemali celekoksib, so zabeležili zastajanje tekočine in edeme, tako kot pri drugih zdravilih, ki zavirajo sintezo prostaglandinov. Zato je treba celekoksib previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo srčnega popuščanja, disfunkcijo levega prekata ali hipertenzijo, ter pri bolnikih z edemi zaradi kakršnegakoli drugega vzroka. Zaviranje prostaglandinov namreč lahko poslabša delovanje ledvic in povzroči zastajanje tekočine. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, ki dobivajo diuretike ali jih sicer ogroža hipovolemija.

Hipertenzija

Kot vsi NSAID lahko tudi celekoksib povzroči pojav hipertenzije ali poslabšanje obstoječe hipertenzije; oboje lahko pripomore k večji pogostosti srčno-žilnih dogodkov. Zato moramo med uvedbo celekoksiba in ves čas zdravljenja natančno nadzirati krvni tlak.

Vplivi na jetra in ledvice

Poslabšanje delovanja ledvic ali jeter, še posebej pa moteno delovanje srca, so verjetnejši pri starejših bolnikih. Zato je pri njih potrebno vzdrževanje ustreznega zdravniškega nadzora.

NSAID, vključno s celekoksibom, lahko povzročijo toksične učinke na ledvicah. Klinična preskušanja so pokazala, da ima celekoksib na ledvice podobne učinke kot primerjalni NSAID. Tveganje za toksične učinke na ledvicah je največje pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, srčnim popuščanjem ali motenim delovanjem jeter, pri bolnikih, ki jemljejo diuretike, zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE) ali antagoniste receptorjev angiotenzina II in pri starejših bolnikih (glejte poglavje 4.5). Take bolnike moramo med zdravljenjem s celekoksibom skrbno spremljati.

Pri uporabi celekoksiba so poročali o nekaterih primerih hudih jetrnih dogodkov, vključno s fulminantnim hepatitisom (nekateri primeri so se končali s smrtnim izidom), nekrozo jeter in odpovedjo jeter (nekateri primeri so se končali s smrtnim izidom ali potrebo po presaditvi jeter). Med primeri, pri katerih so poročali o času nastopa bolezni, se je večina hudih jetrnih dogodkov pojavila v prvem mesecu po začetku zdravljenja s celekoksibom (glejte poglavje 4.8).

Če se med zdravljenjem bolniku poslabša delovanje kateregakoli organskega sistema, opisanega zgoraj, je treba uvesti ustrezne ukrepe in razmisliti o prekinitvi zdravljenja s celekoksibom.

Zaviranje CYP2D6

Celekoksib zavira CYP2D6. Čeprav ni močan zaviralec tega encima, utegne biti potrebno zmanjšanje odmerka individualno titriranih zdravil, ki se presnavljajo preko CYP2D6 (glejte poglavje 4.5).

Bolniki, ki slabo presnavljajo preko CYP2C9

Bolnike, ki slabo presnavljajo preko encima CYP2C9, je treba zdraviti previdno (glejte poglavje 5.2).

Kožne in sistemske preobčutljivostne reakcije

Med uporabo celekoksiba so zelo redko poročali o resnih kožnih reakcijah, nekaterih s smrtnim izidom, vključno z eksfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo (glejte poglavje 4.8). Kaže, da je tveganje za te reakcije največje kmalu po začetku zdravljenja: v večini primerov so reakcije nastopile v prvem mesecu zdravljenja. Pri bolnikih, ki so dobivali celekoksib, so bile opisane resne preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaksijo, angioedemom in kožnim izpuščajem z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (DRESS ali preobčutljivostni sindrom)) (glejte poglavje 4.8). Resne kožne reakcije ali preobčutljivostne reakcije lahko bolj ogrožajo bolnike z anamnezo alergije na sulfonamide ali alergije

na kakršnakoli zdravila (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje s celekoksibom moramo prekiniti ob prvem pojavu kožnega izpuščaja, lezij na sluznicah ali kakršnegakoli drugega znaka preobčutljivosti.

Splošno

Celekoksib lahko prikrije zvišano telesno temperaturo in druge znake vnetja.

Uporaba s peroralnimi antikoagulanti

Pri bolnikih, sočasno zdravljenih z varfarinom, so poročali o pojavu resnih krvavitev; nekatere krvavitve so imele smrtni izid. Pri sočasnem zdravljenju so poročali o podaljšanju protrombinskega časa (INR), zato je treba ta parameter skrbno spremljati pri bolnikih, ki sočasno prejemajo peroralne antikoagulate varfarinskega ali kumarinskega tipa, še zlasti ob začetku zdravljenja s celekoksibom ali spremembi odmerka celekoksiba (glejte poglavje 4.5). Sočasna uporaba antikoagulantov in NSAID lahko poveča tveganje za krvavitve. Pri uporabi celekoksiba v kombinaciji z varfarinom ali drugimi peroralnimi antikoagulanti, vključno z novjšimi antikoagulanti (na primer apiksaban, dabigatran in rivaroksaban) je potrebna previdnost.

Pomožne snovi

Zdravilo Celebrex vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Celebrex vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamično medsebojno delovanje

Antikoagulanti

Pri bolnikih, ki jemljejo varfarin ali druge antikoagulate, je treba nadzirati antikoagulantno aktivnost, še posebej prve dni po začetku zdravljenja s celekoksibom ali po spremembi njegovega odmerka. Te bolnike namreč bolj ogrožajo zapleti s krvavitvami. Zato je treba pri bolnikih, ki dobivajo peroralne antikoagulate, natančno spremljati protrombinski čas (INR), zlasti v prvih dneh po začetku zdravljenja ali po spremembi odmerka celekoksiba (glejte poglavje 4.4). Predvsem pri starejših bolnikih in bolnikih, ki so celekoksib dobivali sočasno z varfarinom, so bile opisane krvavitve, povezane s podaljšanjem protrombinskega časa; nekatere od teh krvavitev so imele smrten izid.

Antihipertenzivi

NSAID lahko poslabšajo učinek antihipertenzivnih zdravil, vključno z zaviralci ACE, antagonist receptorjev angiotenzina II, diuretiki in antagonist adrenergičnih receptorjev beta. Za NSAID velja, da se tveganje akutne ledvične insuficience, ki je običajno reverzibilna, lahko pri nekaterih bolnikih s prizadeto funkcijo ledvic (na primer dehidrirani bolniki, bolniki, ki jemljejo diuretike, ali starejši bolniki), poveča v primeru kombiniranja zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II in/ali diuretikov z NSAID, vključno s celekoksibom (glejte poglavje 4.4). Zato je treba tako kombinacijo, posebej pri starejših osebah, uporabljati previdno. Bolniki morajo biti dovolj hidrirani, po uvedbi sočasnega zdravljenja ter občasno še kasneje pa je treba razmisliti o spremljanju delovanja ledvic.

V 28-dnevni klinični študiji bolnikov s hipertenzijo I. in II. stopnje, uravnavano z lizinoprilom, uporaba 200 mg celekoksiba dvakrat na dan v primerjavi s placebom ni povzročila klinično pomembnega zvišanja povprečnega dnevnega sistoličnega ali diastoličnega krvnega tlaka, ugotovljenega s 24-urnim ambulantnim merjenjem krvnega tlaka. Med bolniki, zdravljenimi z 200 mg celekoksiba dvakrat na dan, je bilo na zadnjem ambulantnem pregledu 48 % ocenjenih kot neodzivnih na lizinopril (to je bilo opredeljeno kot z manšeto izmerjeni diastolični krvni tlak > 90 mmHg ali z manšeto izmerjeni diastolični krvni tlak za > 10 % višji kot na začetku študije). Med bolniki, ki so dobivali placebo, je bilo takih bolnikov 27 %. Razlika je statistično pomembna.

Ciklosporin in takrolimus

Sočasna uporaba NSAID in ciklosporina ali takrolimusa lahko poveča nefrotoksični učinek teh dveh zdravil. Med uporabo celekoksiba s katerim od teh zdravil je treba nadzirati delovanje ledvic.

Acetilsalicilna kislina

Celekoksib se lahko uporablja z majhnimi odmerki acetilsalicilne kisline, vendar ni nadomestilo za acetilsalicilno kislino v srčno-žilni profilaksi. Tako kot za druge NSAID so v predloženih študijah tudi za celekoksib ugotovili, da njegovo sočasno uporabo z majhnimi odmerki acetilsalicilne kisline spremlja večje tveganje za ulkuse in druge zaplete na prebavilih kot uporabo celekoksiba samega (glejte poglavje 5.1).

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Vplivi celekoksiba na druga zdravila

Zaviranje CYP2D6

Celekoksib je zaviralec CYP2D6. Plazemska koncentracija zdravil, ki so substrati tega encima, se lahko med sočasno uporabo s celekoksibom poveča. Primeri zdravil, ki se presnavljajo preko CYP2D6, so antidepresivi (triciklični in zaviralci ponovnega privzema serotonina), nevroleptiki, antiaritmiki itd. Po uvedbi zdravljenja s celekoksibom utegne biti potrebno zmanjšanje odmerka zdravil, ki so substrati CYP2D6 in katerih odmerki se titrira individualno, po koncu zdravljenja s celekoksibom pa utegne biti potrebno povečanje odmerka takih zdravil.

Sočasno dajanje celekoksiba v odmerku 200 mg dvakrat na dan je povečalo plazemsko koncentracijo dekstrometorfana za 2,6-krat in metoprolola za 1,5-krat (substrata CYP2D6). Ta povečanja nastanejo, ker celekoksib zavira presnovo substratov preko CYP2D6.

Zaviranje CYP2C19

Študije *in vitro* so pokazale, da lahko celekoksib do neke mere zavre presnovo, katalizirano s CYP2C19. Klinični pomen tega *in vitro* izsledka ni znan. Primeri zdravil, ki se presnavljajo preko CYP2C19, so diazepam, citalopram in imipramin.

Metotreksat

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom celekoksib ni statistično pomembno vplival na farmakokinetiko (plazemski ali ledvični očistek) metotreksata (v revmatoloških odmerkih). Vendar je med sočasno uporabo teh dveh zdravil priporočljivo ustrezno spremljanje toksičnih učinkov metotreksata.

Litij

Pri zdravih preskušancih je sočasna uporaba 200 mg celekoksiba dvakrat na dan in 450 mg litija dvakrat na dan povzročila povprečno povečanje C_{max} litija za 16 % in njegove AUC za 18 %. Bolnike, ki dobivajo litij, je zato treba po uvedbi ali opustitvi celekoksiba natančno spremljati.

Peroralni kontraceptivi

V študiji medsebojnega delovanja celekoksib ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov (1 mg noretisterona/35 mikrogramov etinilestradiola).

Glibenklamid/tolbutamid

Celekoksib nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko tolbutamida (substrat CYP2C9) ali glibenklamida.

Vplivi drugih zdravil na celekoksib

Posamezniki, ki slabo presnavljajo preko CYP2C9

Pri posameznikih, ki slabo presnavljajo preko encima CYP2C9 in je pri njih sistemska izpostavljenost celekoksibu povečana, lahko sočasno zdravljenje z zaviralci CYP2C9, kot je flukonazol, dodatno poveča izpostavljenost celekoksibu. Pri znanih posameznikih, ki slabo presnavljajo preko encima CYP2C9, se takih kombinacij ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zaviralci in induktorji CYP2C9

Celekoksib se pretežno presnavlja preko CYP2C9, zato je treba pri bolnikih, ki dobivajo flukonazol, uporabiti le polovičen priporočeni odmerek celekoksiba. Sočasna uporaba enkratnega odmerka 200 mg celekoksiba in 200 mg flukonazola (močnega zaviralca CYP2C9) enkrat na dan je povzročila povprečno povečanje C_{max} celekoksiba za 60 % in njegove AUC za 130 %. Sočasna uporaba induktorjev CYP2C9, na primer rifampicina, karbamazepina ali barbituratov, lahko zmanjša koncentracijo celekoksiba v plazmi.

Ketokonazol in antacidi

Za ketokonazol in antacide ni ugotovljeno, da bi vplivali na farmakokinetiko celekoksiba.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih (podganah in kuncih) so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, vključno z malformacijami (glejte poglavji 4.3 in 5.3). Zaviranje sinteze prostaglandinov ima lahko škodljiv vpliv na nosečnost. Podatki iz epidemioloških študij kažejo, da obstaja povečano tveganje za spontani splav po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti. Morebitno tveganje med nosečnostjo pri človeku ni znano, a ga ni mogoče izključiti. Tako kot druga zdravila, ki zavirajo sintezo prostaglandinov, lahko tudi celekoksib v zadnjem trimesečju povzroči inertnost maternice in prezgodnje zaprtje arterioznega duktusa.

V drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko uporaba NSAID, vključno s celekoksibom, povzroči ledvično disfunkcijo zarodka, kar lahko vodi v zmanjšanje volumna amnijske tekočine ali oligohidramnij v resnih primerih. Taki učinki se lahko pojavijo kmalu po uvedbi zdravljenja in so po prekinitvi običajno reverzibilni.

Celekoksib je kontraindiciran pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Če ženska med zdravljenjem zanosi, je treba uporabo celekoksiba prekiniti.

Dojenje

Celekoksib se izloča v mleko doječih podgan v koncentraciji, podobni koncentraciji v plazmi. Uporaba celekoksiba pri omejenem številu doječih žensk je pokazala zelo majhno prehajanje celekoksiba v materino mleko. Ženske, ki jemljejo zdravilo Celebrex, ne smejo dojiti (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Na osnovi mehanizma delovanja lahko uporaba NSAID, vključno s celekoksibom, upočasnijo ali prepreči pretrganje ovarijskih foliklov, kar so povezovali z reverzibilno neplodnostjo pri nekaterih ženskah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Celebrex ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki, ki med jemanjem zdravila Celebrex doživljajo omotico, vrtoglavico ali somnolenco, ne smejo voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so v **preglednici 1** navedeni po organskih sistemih in razvrščeni po pogostnosti ter zajemajo podatke iz naslednjih virov:

- Neželeni učinki, opisani pri bolnikih z osteoartrito in revmatoidnim artritisom s pogostnostjo nad 0,01 % in večjo od tiste pri uporabi placeba, med 12 s placebom in/ali učinkovino nadzorovanimi

kliničnimi preskušnji, ki so trajala do 12 tednov in z dnevnimi odmerki celekoksiba od 100 do 800 mg. V dodatnih študijah, v katerih so kot primerjavo uporabljali neselektivne NSAID, so približno 7.400 bolnikov z artritisom zdravili s celekoksibom v dnevni odmerki do 800 mg, vključno s približno 2.300 bolniki, pri katerih je zdravljenje trajalo 1 leto ali dlje. Neželeni učinki, opaženi s celekoksibom v teh dodatnih študijah, so se skladali s tistimi pri bolnikih z osteoartrito in revmatoidnim artritisom, navedenimi v **preglednici 1**.

- Neželeni učinki s pogostnostjo, večjo kot pri placebo, med preskušanci, zdravljenimi s celekoksibom 400 mg na dan v dolgoročnih preskušanjih pri bolnikih s polipi, ki so trajala do 3 leta (preskušnji APC (Adenoma Prevention with Celecoxib – Preprečevanje adenomov s celekoksibom) in PreSAP (Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps – Preprečevanje sporadičnih kolorektalnih adenomatoznih polipov); glejte poglavje 5.1, Srčno-žilna varnost - dolgoročne študije pri bolnikih s sporadičnimi adenomatoznimi polipi).
- Neželeni učinki zdravila med spremljanjem v obdobju trženja zdravila, spontano prijavljeni v obdobju, med katerim je celekoksib po ocenah dobivalo > 70 milijonov bolnikov (različni odmerki, trajanje in indikacije). Čeprav so bili ti neželeni učinki ugotovljeni kot neželeni učinki iz obdobja trženja zdravila, so za oceno pogostnosti uporabili podatke iz preskušanj. Pogostnosti temeljijo na kumulativni meta analizi združenih preskušanj, v katerih je bilo izpostavljenih 38.102 bolnikov.

Preglednica 1. Neželeni učinki zdravila v kliničnih preskušanjih celekoksiba in med spremljanjem v obdobju trženja (prednostni izrazi po MedDRA)^{1,2}

Organski sistem	Pogostnost neželenih učinkov					
	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Zelo redki (< 1/10.000)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni		sinuzitis, okužba zgornjih dihal, faringitis, okužba sečil				
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija	levkopenija, trombocitopenija	pancitopenija ⁴	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost			anafilaktični šok ⁴ , anafilaktična reakcija ⁴	
Presnovne in prehranske motnje			hiperkaliemija			
Psihiatrične motnje		nespečnost	anksioznost, depresija, utrujenost	zmedenost, halucinacije ⁴		
Bolezni živčevja		omotica, hipertoniija, glavobol ⁴	možganska kap ¹ , parestezija, somnolenca	ataksija, disgevizija	intrakranialna krvavitev (vključno z intrakranialno krvavitvijo s smrtnim izidom) ⁴ , aseptični meningitis ⁴ , epilepsija (vključno s poslabšanjem epilepsije) ⁴ , agevzija ⁴ , anozmija ⁴	
Očesne bolezni			zamegljen vid, konjunktivitis ⁴	očesna krvavitev ⁴	zapora mrežnične arterije ⁴ , zapora mrežnične vene ⁴	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus, hipakuza ¹			
Srčne bolezni		srčna kap ¹	srčno popuščanje, palpitacije, tahikardija	aritmija ⁴		

	Pogostnost neželenih učinkov					
Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Zelo redki (< 1/10.000)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Žilne bolezni	hipertenzija ¹ (vključno s poslabšanjem hipertenzije)			pljučna embolija ⁴ , vročinski oblivi ⁴	vaskulitis ⁴	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		rinitis, kašelj, dispneja ¹	bronhospazem ⁴	pnevmonitis ⁴		
Bolezni prebavil		navzea ⁴ , bolečine v trebuhu, diareja, dispepsija, flatulenca, bruhanje ¹ , disfagija ¹	zaprtje, gastritis, stomatitis, gastrointestinalno vnetje (vključno s poslabšanjem gastrointestinalnega vnetja), spahovanje	gastrointestinalna krvavitev ⁴ , razjede na dvanajstniku, razjede na želodcu, razjede na požiralniku, razjede na tankem črevesu, razjede na debelem črevesu, predrtje črevesa, ezofagitis, melena, pankreatitis, kolitis ⁴		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			nenormalno delovanje jeter, zvišanje jetrnih encimov (vključno z zvišanjem AST in ALT)	hepatitis ⁴	odpoved jeter ⁴ (v nekaterih primerih s smrtnim izidom ali potrebno presaditvijo jeter), fulminantni hepatitis ⁴ (v nekaterih primerih s smrtnim izidom), nekroza jeter ⁴ , holestaza ⁴ , holestatski hepatitis ⁴ , zlatenica ⁴	

	Pogostnost neželenih učinkov					
Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Zelo redki (< 1/10.000)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, pruritus (vključno z generaliziranim pruritusom)	urtikarija, ekhimoze ⁴	angioedem ⁴ , alopecija, fotosenzibilnost	eksfoliativni dermatitis ⁴ , multiformni eritem ⁴ , Stevens-Johnsonov sindrom ⁴ , toksična epidermalna nekroliza ⁴ , kožna reakcija z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (DRESS - Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ⁴ , akutna generalizirana eksantematična pustuloza (AGEP) ⁴ , bulozni dermatitis ⁴	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija ⁴	mišični krči (krči v nogah)		miozitis ⁴	
Bolezni sečil			zvišan kreatinin v krvi, zvišanje sečnine v krvi	akutna odpoved ledvic ⁴ , hiponatriemija ⁴	tubulointersticijski nefritis ⁴ , nefrotski sindrom ⁴ , glomerulonefritis minimalnih lezij ⁴	
Motnje reprodukcije in dojk				motnje menstruacije ⁴		neplodnost pri ženskah (zmanjšana plodnost pri ženskah) ³

	Pogostnost neželenih učinkov					
Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Zelo redki (< 1/10.000)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		gripi podobni simptomi, periferni edemi/zastajanje tekočine	edem obraza, bolečina v prsnem košu ⁴			
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		poškodba (nezgodna poškodba)				
	<p>AST – aspartat aminotransferaza ALT – alanin aminotransferaza</p> <p>¹ Neželeni učinki zdravila v preskušanjih pri bolnikih s polipi; nanašajo se na preskušance, zdravljene s 400 mg celekoksiba na dan v 2 kliničnih preskušanjih, ki sta trajali do 3 leta (preskušanja APC in PreSAP). Zgoraj navedeni neželeni učinki zdravila iz preskušanj pri bolnikih s polipi obsegajo samo tiste, ki so jih že pred tem ugotovili med spremljanjem v obdobju trženja zdravila ali pa so se pojavili pogosteje kot v preskušanjih pri bolnikih z artritisom.</p> <p>² Poleg tega so se v preskušanjih pri bolnikih s polipi pojavili naslednji <i>prej neznani</i> neželeni učinki; nanašajo se na preskušance, zdravljene s 400 mg celekoksiba na dan v 2 kliničnih preskušanjih, ki sta trajali do 3 leta (preskušanja APC in PreSAP). Pogosti: angina pectoris, sindrom razdražljivega črevesa, nefrolitiaz, zvišanje kreatinina v krvi, benigna hiperplazija prostate, povečanje telesne mase. Občasni: okužba s helikobaktrom, herpes zoster, erizipel, bronhopnevmonija, labirintitis, okužba dlesni, lipom, motnjave v steklovini, krvavitev v veznico, globoka venska tromboza, disfonija, krvavitev iz hemoroidov, pogosto odvajanje blata, razjede v ustih, alergijski dermatitis, ganglion, nokturija, krvavitev iz nožnice, občutljivost dojke, zlom spodnje okončine, zvišanje natrija v krvi.</p> <p>³ Ženske, ki nameravajo zanositi, so iz vseh preskušanj izključene, zato določanje pogostnosti tega neželenega učinka s pomočjo zbirke podatkov iz preskušanj ni bilo smiselno.</p> <p>⁴ Pogostnosti temeljijo na kumulativni meta analizi združenih preskušanj, v katerih je bilo izpostavljenih 38.102 bolnikov.</p>					

Po končnih podatkih (presojeno) iz preskušanj APC in PreSAP pri bolnikih, zdravljenih s 400 mg celekoksiba na dan do 3 leta (kumulativni podatki iz obeh preskušanj; glejte poglavje 5.1 za rezultate vsakega posameznega preskušanja) je bil presežek srčnih kapi v primerjavi s placebom 7,6 dogodka na 1.000 bolnikov (občasno), za kap (ne glede na tip) pa v primerjavi s placebom ni bilo presežka.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: + 386 (0)8 2000 500

Faks: + 386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Kliničnih izkušenj s prevelikim odmerjanjem ni. Zdravim preskušancem so devet dni dajali enkratne odmerke do 1.200 mg in večkratne odmerke do 1.200 mg dvakrat na dan brez klinično pomembnih neželenih učinkov. Pri sumu na preveliko odmerjanje je treba zagotoviti ustrezno podporno medicinsko oskrbo, na primer odstranitev vsebine želodca, klinični nadzor in, če je treba, uvesti simptomatsko zdravljenje. Zaradi velike vezave na beljakovine ni verjetno, da bi bilo zdravilo mogoče učinkovito odstraniti z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila, koksibi, oznaka ATC: M01AH01

Mehanizem delovanja

Peroralno uporabljeni celekoksib v območju kliničnih odmerkov (200-400 mg na dan) selektivno zavira COX-2. V tem območju odmerkov pri zdravih prostovoljcih niso ugotovili statistično pomembnega zaviranja COX-1 (ocenjevanega z zaviranjem tvorbe tromboksana B2 [TxB₂] *ex vivo*).

Farmakodinamični učinki

Ciklooksigenaza je odgovorna za nastajanje prostaglandinov. Znani sta dve izoobliki, COX-1 in COX-2. COX-2 je tista izooblika encima, ki jo dokazano inducirajo provnetni dražljaji in naj bi bila predvsem odgovorna za sintezo prostanoidnih mediatorjev bolečine, vnetja in zvišane telesne temperature. COX-2 je vpletena tudi v ovulacijo, ugnezenje zarodka in zaprtje arterioznega duktusa, uravnavanje delovanja ledvic in delovanje osrednjega živčevja (indukcija zvišane telesne temperature, zaznavanje bolečine in kognitivno funkcioniranje). Morda ima vlogo tudi pri celjenju ulkusov. COX-2 so pri človeku našli v tkivu okoli želodčnih ulkusov, a njena vloga pri celjenju ulkusov ni ugotovljena.

Razlika v antitrombocitni aktivnosti med nekaterimi NSAID, ki zavirajo COX-1, in selektivnimi zaviralci COX-2 bi lahko bila klinično pomembna pri bolnikih, ki jih ogrožajo tromboembolične reakcije. Selektivni

zaviralci COX-2 zmanjšujejo tvorbo sistemskega (in s tem morda tudi endotelijskega) prostaciklina, ne da bi vplivali na trombocitni tromboksan.

Celekoksib je pirazol, substituiran z dvema ariloma, kemično podoben drugim nearilaminskim sulfonamidom (na primer tiazidom, furosemidu), a drugačen od arilaminskih sulfonamidov (na primer od sulfametoksazola in drugih sulfonamidnih antibiotikov).

Po velikih odmerkih celekoksiba so opazili od odmerka odvisen učinek na nastajanje TxB2. Vendar pri zdravih preskušancih v majhnih študijah z več odmerki 600 mg dvakrat na dan (trikratni največji priporočeni odmerek) celekoksib v primerjavi s placebom ni vplival na agregacijo trombocitov in čas krvavitve.

Klinična učinkovitost in varnost

Narejenih je bilo več kliničnih študij, ki so potrdile učinkovitost in varnost pri osteoartritu, revmatoidnem artritisu in ankilozirajočem spondilitisu. Za zdravljenje vnetja in bolečin pri osteoartritu kolena in kolka so celekoksib ocenili pri približno 4.200 bolnikih v preskušanjih, nadzorovanih s placebom in učinkovino, ki so trajala do 12 tednov. Ocenili so ga tudi za zdravljenje vnetja in bolečin pri revmatoidnem artritisu, in sicer pri približno 2.100 bolnikih v preskušanjih, nadzorovanih s placebom in učinkovino, ki so trajala do 24 tednov. Celekoksib v dnevni odmerki od 200 mg do 400 mg je bolečine olajšal v 24 urah po uporabi. Za simptomatsko zdravljenje pri ankilozirajočem spondilitisu so celekoksib ocenili pri 896 bolnikih v preskušanjih, nadzorovanih s placebom in učinkovino, ki so trajala do 12 tednov. Te študije so ob uporabi celekoksiba v odmerkih 100 mg dvakrat na dan, 200 mg enkrat na dan, 200 mg dvakrat na dan in 400 mg enkrat na dan pri ankilozirajočem spondilitisu dokazale pomembno izboljšanje bolečin, celotne aktivnosti boleznin in delovanja.

Izvedenih je bilo pet randomiziranih, dvojno slepih, nadzorovanih študij, ki so vključevale elektivno endoskopijo zgornjih prebavil, pri približno 4.500 bolnikih, ki ugodoma niso imeli ulkusov (odmerki celekoksiba od 50 mg do 400 mg dvakrat na dan). V dvanajsttedenskih endoskopskih študijah je bilo tveganje za ulkuse na želodcu in dvanajstniku s celekoksibom (100 do 800 mg na dan) pomembno manjše kot z naproksenom (1.000 mg na dan) oz. ibuprofenom (2.400 mg na dan). V primerjavi z diklofenakom (150 mg na dan) so bili podatki nekonsistentni. V dveh od teh 12-tedenskih študij se odstotek bolnikov z endoskopsko ugotovljenim ulkusom na želodcu ali dvanajstniku ni pomembno razlikoval med placebom in celekoksibom 200 mg dvakrat na dan oz. 400 mg dvakrat na dan.

V prospektivni dolgoročni študiji varnosti (trajanje od 6 do 15 mesecev, študija CLASS) je 5.800 bolnikov z osteoartrito in 2.200 bolnikov z revmatoidnim artritisom dobivalo 400 mg celekoksiba dvakrat na dan (4-kratni priporočeni odmerek za osteoartrito oz. 2-kratni priporočeni odmerek za revmatoidni artritis), 800 mg ibuprofena trikrat na dan ali 75 mg diklofenaka dvakrat na dan (oboje v območju terapevtskih odmerkov). Dvaindvajset odstotkov vključenih bolnikov je hkrati jemalo majhne odmerke acetilsalicilne kisline (≤ 325 mg/dan), predvsem za srčno-žilno profilakso. Glede primarnega opazovanega dogodka, ki so ga predstavljali zapleteni ulkusi (opredeljeni kot gastrointestinalna krvavitev, predrtje ali zapora), se celekoksib ni pomembno razlikoval ne od ibuprofena ne od diklofenaka. Tudi v primerjavi s kombinirano skupino NSAID glede zapletenih ulkusov ni bilo statistično pomembne razlike (relativno tveganje 0,77, 95 % IZ 0,41–1,46, na podlagi celotnega trajanja študije). Glede kombiniranega opazovanega dogodka, ki so ga predstavljali zapleteni in simptomatski ulkusi, je bila pogostnost v skupini s celekoksibom pomembno manjša kot v skupini z NSAID (relativno tveganje 0,66, 95 % IZ 0,45–0,97), ne pa med celekoksibom in diklofenakom. Med bolniki, ki so hkrati dobivali celekoksib in majhne odmerke acetilsalicilne kisline, je bil delež zapletenih ulkusov 4-krat večji kot pri uporabnikih celekoksiba samega. Pogostnost klinično pomembnega znižanja hemoglobina (> 2 g/dl), potrjenega s ponovnim testiranjem, je bila pomembno manjša med bolniki, ki so dobivali celekoksib, kot med bolniki, ki so dobivali NSAID (relativno tveganje 0,29, 95 % IZ 0,17–0,48). Pogostnost tega učinka je bila ob celekoksibu pomembno manjša ne glede na uporabo ali neuporabo acetilsalicilne kisline.

V prospektivni randomizirani 24-tedenski študiji varnosti pri bolnikih, starih 60 let in več, ali pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti gastroduodenalne razjede (izključeni so uporabniki acetilsalicilne kisline), je bil odstotek bolnikov z znižanim hemoglobinom (≥ 2 g/dL) in/ali hematokritom (≥ 10 %) znanega ali domnevnega gastrointestinalnega izvora, manjši pri bolnikih, ki so se zdravili z 200 mg celekoksiba dvakrat na dan (N = 2.238), v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili s 75 mg diklofenaka v obliki s podaljšanim sproščanjem dvakrat na dan skupaj z 20 mg omeprazola enkrat na dan (N = 2.246) (0,2 % proti 1,1 % za znan gastrointestinalni izvor, $p = 0,004$; 0,4 % proti 2,4 % za domnevni gastrointestinalni izvor, $p = 0,0001$). Stopnje klinično vidnih gastrointestinalnih zapletov, kot so perforacija, obstrukcija ali krvavitev, so bile zelo nizke, med zdravljenimi skupinami pa ni bilo razlik (4-5 na skupino).

Srčno-žilna varnost - dolgoročne študije pri bolnikih s sporadičnimi adenomatoznimi polipi

S celekoksibom sta bili izvedeni dve študiji preskušancev s sporadičnimi adenomatoznimi polipi: preskušanje APC in preskušanje PreSAP. V preskušanju APC so med 3-letnim zdravljenjem s celekoksibom v primerjavi s placebom ugotovili z odmerkom povezan porast sestavljenega opazovanega dogodka srčno-žilne smrti, srčne kapi ali možganske kapi (presojeno). Preskušanje PreSAP ni pokazalo statistično pomembno večjega tveganja za isti sestavljeni opazovani dogodek.

V preskušanju APC je bilo relativno tveganje za sestavljeni opazovani dogodek (presojeno) srčno-žilne smrti, srčne kapi ali možganske kapi v primerjavi s placebom pri celekoksibu 400 mg dvakrat na dan 3,4 (95 % IZ: 1,4-8,5) in pri celekoksibu 200 mg dvakrat na dan 2,8 (95 % IZ: 1,1-7,2). Kumulativna deleža za ta sestavljeni opazovani dogodek v 3-letnem obdobju sta bila 3,0 % (20/671 preskušancev) in 2,5 % (17/685 preskušancev) v primerjavi z 0,9 % (6/679 preskušancev) pri placebu. V obeh odmernih skupinah celekoksiba je bilo povečanje v primerjavi s placebom predvsem posledica večje pogostnosti srčne kapi.

V preskušanju PreSAP je bilo relativno tveganje za isti sestavljeni opazovani dogodek (presojeno) pri celekoksibu 400 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom 1,2 (95 % IZ: 0,6-2,4). Kumulativna deleža za ta sestavljeni opazovani dogodek v 3-letnem obdobju sta bila 2,3 % (21/933 preskušancev) in 1,9 % (12/628 preskušancev). Pogostnost srčne kapi (presojeno) je bila 1,0 % (9/933 preskušancev) pri celekoksibu 400 mg enkrat na dan in 0,6 % (4/628 preskušancev) pri placebu.

Podatki tretje dolgoročne študije, ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), med uporabo celekoksiba 200 mg dvakrat na dan niso pokazali statistično pomembno večjega srčno-žilnega tveganja v primerjavi s placebom. Relativno tveganje za podoben sestavljeni opazovani dogodek (srčno-žilna smrt, srčna kap, možganska kap) je bilo med uporabo 200 mg celekoksiba dvakrat na dan v primerjavi s placebom 1,14 (95 % IZ: 0,61-2,15). Pogostnost srčne kapi je bila z 200 mg celekoksiba dvakrat na dan 1,1 % (8/717 bolnikov) in s placebom 1,2 % (13/1.070 bolnikov).

Prospektivno randomizirano vrednotenje celostne varnosti celekoksiba v primerjavi z ibuprofenom ali naproksenom (PRECISION – Prospective Randomised Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen)

Študija PRECISION je bila dvojno slepa študija srčno-žilne varnosti pri bolnikih z osteoartrazo ali revmatoidnim artritisom s srčno-žilno boleznijo ali z visokim tveganjem zanjo, v kateri so primerjali celekoksib (200–400 mg na dan) z naproksenom (750–1.000 mg na dan) in ibuprofenom (1.800–2.400 mg na dan). Primarni opazovani dogodek po merilih kolaborativne skupine preskuševalcev protitrombocitnih zdravil (APTC – Antiplatelet Trialists' Collaboration) je bil neodvisno presojan dogodek, sestavljen iz srčno-žilne smrti (vključno s hemoragično smrtjo), miokardnega infarkta brez smrtnega izida in možganske kapi brez smrtnega izida. Študijo so načrtovali z 80-odstotno močjo za vrednotenje enakovrednosti. Vsem bolnikom so predpisali odprto uporabo esomeprazola (20–40 mg) za zaščito želodca. Bolniki, ki so prejeli acetilsalicilno kislino v majhnem odmerku, so lahko nadaljevali z zdravljenjem, ob začetku je skoraj polovica preskušancev jemala acetilsalicilno kislino. Sekundarna in terciarna opazovana dogodka sta vključevala srčno-žilne, gastrointestinalne in ledvične izide. Povprečni dani odmerek je znašal 209 ± 37 mg/dan za celekoksib, 2.045 ± 246 za ibuprofen in 852 ± 103 za

naproksen. Primarni dogodek za celekoksib je v primerjavi z naproksenom ali ibuprofenom ustrezal vsem štirim enakovrednim, predhodno definiranim kriterijem, glejte **preglednico 2**.

Druga neodvisno presojana sekundarna in terciarna opazovana dogodka sta vključevala srčno-žilne, gastrointestinalne in ledvične izide. Poleg tega so izvedli tudi 4-mesečno podštudijo, osredotočeno na učinke teh treh zdravil na krvni tlak, kot so ga izmerili z ambulantnim merjenjem krvnega tlaka (ABPM – Ambulatory Blood Pressure Monitoring).

Preglednica 2. Primarna analiza presojanega sestavljenega opazovanega dogodka po APTC

Analiza populacije z namenom zdravljenja (populacija ZNZ, do vključno 30. meseca)			
	celekoksib 100–200 mg 2-krat/dan	ibuprofen 600–800 mg 3-krat/dan	naproksen 375–500 mg 2-krat/dan
n	8.072	8.040	7.969
Preskušanci z dogodki	188 (2,3 %)	218 (2,7 %)	201 (2,5 %)
Parna primerjava	celekoksib v primerjavi z naproksenom	celekoksib v primerjavi z ibuprofenom	ibuprofen v primerjavi z naproksenom
RO (95 % IZ)	0,93 (0,76; 1,13)	0,86 (0,70; 1,04)	1,08 (0,89; 1,31)
Analiza populacije spremenjene z namenom zdravljenja (populacija sZSZ, na zdravljenju do vključno 43. meseca)			
	celekoksib 100–200 mg 2-krat/dan	ibuprofen 600–800 mg 3-krat/dan	naproksen 375–500 mg 2-krat/dan
n	8.030	7.990	7.933
Preskušanci z dogodki	134 (1,7 %)	155 (1,9 %)	144 (1,8 %)
Parna primerjava	celekoksib v primerjavi z naproksenom	celekoksib v primerjavi z ibuprofenom	ibuprofen v primerjavi z naproksenom
RO (95 % IZ)	0,90 (0,72; 1,14)	0,81 (0,64; 1,02)	1,12 (0,889; 1,40)

RO – razmerje ogroženosti

Ob sekundarnih in terciarnih izidih so bili rezultati v skupinah primerjanih s celekoksibom povečini številčno podobni in ni bilo nobenih nepričakovanih ugotovitev glede varnosti.

Študija PRECISION nakazuje, da je ob sočasnem jemanju najmanjšega odobrenega odmerka celekoksiba 100 mg dvakrat dnevno, le-ta enakovreden odmerku ibuprofena v odmerku 600 mg–800 mg danim trikrat dnevno ali naproksenom danim dvakrat dnevno v odmerku 375 mg–500 mg, z ozirom na srčno-žilne neželene učinke. Tveganje za srčno-žilna obolenja zaradi uporabe NSAID, vključno s koksibi, je odvisno od odmerka in zato srčno-žilnih dogodkov za 200 mg dnevni odmerek celekoksiba ne moremo ekstrapolirati na odmerni režim, pri katerem se uporabljajo višji odmerki celekoksiba.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Celekoksib se dobro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi po približno 2-3 urah. Uporaba s hrano (zelo masten obrok) upočasnjuje absorpcijo celekoksiba za približno 1 uro, kar povzroči, da t_{max} znaša približno 4 ure, biološka uporabnost pa se poveča za približno 20 %.

Pri zdravih odraslih prostovoljcih je bila celokupna sistemska izpostavljenost (AUC) celekoksibu enaka, če so celekoksib prejeli kot nedotaknjeno kapsulo ali tako, da je bila vsebina kapsule potresena po jabolčni čežani. Pri jemanju vsebine kapsule z jabolčno čežano niso opazili pomembnih sprememb C_{max} , t_{max} ali $t_{1/2}$.

Porazdelitev

Pri terapevtskih koncentracijah v plazmi je vezava na beljakovine v plazmi približno 97-odstotna; zdravilo se ne veže prednostno na eritrocite.

Biotransformacija

Celekoksib se presnavlja pretežno preko citokromoma P450 2C9. V človeški plazmi so ugotovili tri presnovke, ki pa niso aktivni zaviralci COX-1 in COX-2: primarni alkohol, ustrezno karboksilno kislino in njen glukuronidni konjugat.

Aktivnost citokroma P450 2C9 je manjša pri posameznikih z genetskim polimorfizmom, ki zmanjšuje aktivnost encima, na primer pri tistih s homozigotnostjo za polimorfizem CYP2C9*3.

V farmakokinetični študiji celekoksiba 200 mg enkrat na dan pri zdravih prostovoljcih, genotipiziranih kot CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 ali CYP2C9*3/*3, je bila pri preskušanih, genotipiziranih kot CYP2C9*3/*3, sedmi dan mediana C_{max} celekoksiba 4-krat tolikšna, njegova mediana AUC_{0-24} pa 7-krat tolikšna kot pri drugih genotipih. V treh ločenih študijah posamičnih odmerkov, ki so zajele 5 preskušancev, genotipiziranih kot CYP2C9*3/*3, je bila AUC_{0-24} po posamičnem odmerku približno 3-krat tolikšna kot pri osebah, ki normalno presnavljajo preko tega encima. Ocenjena pogostnost homozigotnosti genotipa *3/*3 je v različnih etničnih skupinah od 0,3 do 1,0 %.

Celekoksib je treba previdno uporabljati pri bolnikih, za katere je na podlagi anamneze ali izkušenj z drugimi substrati CYP2C9 znano ali se domneva, da slabo presnavljajo preko encima CYP2C9 (glejte poglavje 4.2).

Med starejšimi Afroameričani in starejšimi belci niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih parametrih celekoksiba.

Pri starejših ženskah (> 65 let) je koncentracija celekoksiba v plazmi za približno 100 % večja.

Pri bolnikih z blago okvaro jeter je bila C_{max} celekoksiba v povprečju za 53 % večja, AUC pa za 26 % večja kot pri preskušanih z normalnim delovanjem jeter. Ustrezni vrednosti pri bolnikih z zmerno okvaro jeter sta bili 41 % in 146 %. Presnovna zmogljivost bolnikov z blago do zmerno okvaro je najbolje korelirala z vrednostjo albumina. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (albumin v serumu od 25 do 35 g/l) je treba zdravljenje začeti s polovico priporočenega odmerka. Študij pri bolnikih z resno okvaro jeter (albumin v serumu < 25 g/l) ni bilo in pri teh bolnikih je celekoksib kontraindiciran.

Izkušenj s celekoksibom pri okvari ledvic je malo. Farmakokinetika celekoksiba pri bolnikih z okvaro ledvic ni raziskana, vendar ni verjetno, da bi bila izrazito spremenjena. Pri zdravljenju bolnikov z okvaro ledvic je potrebna previdnost. Huda okvara ledvic je kontraindikacija za uporabo zdravila.

Izločanje

Celekoksib se izloča predvsem s presnovo. Manj kot 1 % odmerka se nespremenjenega izloči z urinom. Interindividualna variabilnost izpostavljenosti celekoksibu je približno 10-kratna. Farmakokinetika celekoksiba v območju terapevtskih odmerkov ni odvisna od odmerka in časa. Razpolovni čas izločanja je od 8 do 12 ur. Koncentracija v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena v 5 dneh zdravljenja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o varnosti na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, mutagenosti ali kancerogenosti, ne kažejo posebnega tveganja za človeka, razen tistega, omenjenega v poglavjih 4.4, 4.6 in 5.1.

Celekoksib je v peroralnem odmerku ≥ 150 mg/kg/dan (približno 2-kratnik izpostavljenosti pri ljudeh pri odmerjanju 200 mg dvakrat na dan na osnovi vrednosti AUC_{0-24}) pri kuncih, ki so zdravilo dobivali med organogenezo, povzročil povečano pojavnost defekta ventrikularnega septuma, ki je redek pojav, in spremembe ploda, kot so zraščena rebra, zraščena prsnica in nepravilnosti prsnice. Pri podganah, ki so celekoksib v peroralnem odmerku ≥ 30 mg/kg/dan (približno 6-kratnik izpostavljenosti pri ljudeh pri odmerjanju 200 mg dvakrat na dan na osnovi vrednosti AUC_{0-24}) prejemale med organogenezo, so opazili od odmerka odvisno povečanje pogostnosti diafragmalnih hernij. Pri zaviranju sinteze prostaglandinov so taki učinki pričakovani. Pri podganah je izpostavljenost celekoksibu v času zgodnjega razvoja zarodka vodila v splav pred ugnездitvijo in po njej, ter v zmanjšano preživetje zarodka/ploda.

Celekoksib se izloča v mleko pri podganah. V študiji peri- in postnatalne toksičnosti zdravila pri podganah so opazili toksične učinke pri mladičih.

V 2-letni študiji toksičnosti so pri podganjih samcih ob velikih odmerkih opazili več neadrenalne tromboze.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

- laktoza monohidrat
- natrijev lavrilsulfat
- povidon K30 (E1201)
- premreženi natrijev karmelozat (E468)
- magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica kapsule

- želatina (E441)
- titanov dioksid (E171)

Tiskarsko črnilo

- šelak (E904)
- propilenglikol (E1520)
- indigotin (E132) - le v 100 mg kapsulah
- rumeni železov oksid (E172) - le v 200 mg kapsulah

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Celebrex 100 mg trde kapsule: škatla s 30 trdimi kapsulami (3 x 10 kapsul v pretisnem omotu).
Celebrex 200 mg trde kapsule: škatla s 30 trdimi kapsulami (3 x 10 kapsul v pretisnem omotu).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Upjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/01/00364/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20.12.2001
Datum zadnjega podaljšanja: 27.01.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

09.02.2022