

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Celekoksib Lek 100 mg trde kapsule
Celekoksib Lek 200 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Celekoksib Lek 100 mg trde kapsule:
Ena trda kapsula vsebuje 100 mg celekoksiba.
Pomožne snovi z znanim učinkom: Ena trda kapsula vsebuje 6,65 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Celekoksib Lek 200 mg trde kapsule:
Ena trda kapsula vsebuje 200 mg celekoksiba.
Pomožne snovi z znanim učinkom: Ena trda kapsula vsebuje 13,3 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Celekoksib Lek 100 mg trde kapsule:
Kapsula (dolžine 17,7 – 18,3 mm): belo telo in modra kapica, vsebuje pelete bele do nekoliko rumenkaste barve.

Celekoksib Lek 200 mg trde kapsule:
Kapsula (dolžine 19,1 - 19,7 mm): belo telo in oranžna kapica, vsebuje pelete bele do nekoliko rumenkaste barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Lajšanje simptomov pri odraslih pri zdravljenju:

- osteoartroze
- revmatoidnega artritisa
- 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 z odmerkom in dolžino obdobja jemanja celekoksiba lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov zdravila na srce in ožilje, je priporočljivo uporabljati najmanjši možni

učinkovit dnevni odmerek, obdobje jemanja pa naj bo čim krajše. V rednih intervalih je potrebno ponovno oceniti potrebo bolnika po lajšanju simptomov in njegov odziv na zdravljenje, še zlasti pri bolnikih z osteoartrozo (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.8 in 5.1).

Osteoartroza

Običajni priporočeni dnevni odmerek je 200 mg enkrat na dan ali razdeljen na dva ločena odmerka. Pri nekaterih bolnikih z nezadostno omilitvijo simptomov, lahko večji odmerek 200 mg dvakrat na dan poveča učinkovitost zdravljenja. Če po dveh tednih zdravljenja ni opaziti izboljšanja, je treba razmisliti o izbiri drugega načina zdravljenja.

Revmatoidni artritis

Začetni priporočeni dnevni odmerek je 200 mg, ki naj ga bolnik vzame razdeljenega na dva ločena odmerka. Odmerek lahko, če je to potrebno, pozneje povečamo na 200 mg dvakrat na dan. Če po dveh tednih zdravljenja ni opaziti izboljšanja, je treba razmisliti o izbiri drugega načina zdravljenja.

Ankilozirajoči spondilitis

Priporočeni dnevni odmerek je 200 mg enkrat na dan ali razdeljen na dva ločena odmerka. Pri nekaterih bolnikih z nezadostno omilitvijo simptomov, lahko večji odmerek 400 mg, ki ga bolnik vzame enkrat na dan ali razdeljenega na dva ločena odmerka, poveča učinkovitost zdravljenja. Če po dveh tednih zdravljenja ni opaziti izboljšanja, je treba razmisliti o izbiri drugega načina zdravljenja.

Največji priporočeni dnevni odmerek za vse indikacije je 400 mg.

Posebne populacije

Starejši (>65 let)

Tako kot pri mlajših odraslih je tudi pri osebah, starejših od 65 let, priporočeni začetni dnevni odmerek 200 mg. Če je potrebno, se lahko ta odmerek pozneje poveča na 200 mg dvakrat na dan. Posebna previdnost je potrebna pri starejših, ki tehtajo manj kot 50 kg (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Celekoksib ni indiciran za uporabo pri otrocih.

Bolniki, ki slabo presnavljajo s CYP2C9

Celekoksib je treba previdno uporabljati pri bolnikih, za katere na podlagi genotipizacije, anamneze ali izkušenj z drugimi substrati CYP2C9 vemo ali sumimo, da slabo presnavljajo s CYP2C9. Pri takšnih bolnikih namreč obstaja večje tveganje za pojav neželenih učinkov, odvisnih od odmerka. Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka na polovico najmanjšega priporočenega odmerka (glejte poglavje 5.2).

Jetрна okvara

Pri bolnikih z ugotovljeno zmerno okvaro jeter in vrednostjo serumskega albumina med 25 g/l in 35 g/l je treba zdravljenje začeti s polovico priporočenega odmerka. Izkušnje pri takih bolnikih so omejene na bolnike s cirozo jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Ledvična okvara

Izkušnje s celekoksibom pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro je malo, zato je pri takšnih bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Celekoksib Lek se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Bolniki, ki imajo težave pri požiranju kapsul, lahko vsebino kapsule dodajo jabolčni čežani, riževi kaši, jogurtu ali pretlačeni banani. 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 s kozarcem vode.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Znana preobčutljivost na sulfonamide.
- Aktiven peptični ulkus ali krvavitev v prebavilih.
- Bolniki, ki so po jemanju acetilsalicilne kisline ali drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID - »*Non Steroidal Antiinflammatory Drugs*«), vključno z zaviralci ciklooksigenaze-2 (COX-2), kdaj imeli astmo, akutni rinitis, nosne polipe, angionevrotični edem, urtikarijo ali kakšno drugo alergijsko reakcijo.
- V nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, razen če uporabljajo učinkovito kontracepcijsko metodo (glejte poglavje 4.6). Pokazalo se je, da celekoksib povzroča malformacije ploda pri dveh testiranih živalskih vrstah (glejte poglavji 4.6 in 5.3). Pri človeku nevarnost za plod zaradi jemanja zdravila v času nosečnosti ni znana, a je ne moremo izključiti.
- Dojenje (glejte poglavji 4.6 in 5.3).
- Hudo poslabšano delovanje jeter (albumin v serumu <25 g/l ali ocena po Child-Pugh \geq 10).
- Bolniki z ocenjenim očistkom kreatinina <30 ml/min.
- 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

Gastrointestinalni učinki

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali celekoksib, so zabeležili zaplete v zgornjih in spodnjih prebavilih (perforacije, razjede ali krvavitve), ki so bili v nekaterih primerih smrtni. Previdnost je priporočljiva pri zdravljenju bolnikov, pri katerih obstaja veliko tveganje za pojav zapletov na prebavilih, povzročenih z NSAID: starejših bolnikov, ki sočasno uporabljajo katero koli drugo NSAID ali zdravila za zaviranje agregacije trombocitov (kot je acetilsalicilna kislina) ali acetilsalicilno kislino ali glukokortikoide, bolnikov, ki uživajo alkohol in bolnikov s predhodno anamnezo gastrointestinalnih bolezni, kot so ulkusi ali krvavitve v prebavilih.

Obstaja tudi večje tveganje za pojav neželenih učinkov v prebavilih (razjeda v prebavilih ali drugi zapleti prebavil), kadar se celekoksib uporablja sočasno z acetilsalicilno kislino (tudi če so njeni odmerki majhni).

Glede gastrointestinalne varnosti pri primerjavi selektivnih zaviralcev COX-2 in acetilsalicilne kisline ter NSAID in acetilsalicilne kisline po izvedenih dolgotrajnih kliničnih preskušanjih ni bilo nobene pomembne razlike (glejte poglavje 5.1).

Sočasna uporaba NSAID

Sočasni uporabi celekoksiba in z NSAID, razen z acetilsalicilno kislino se je treba izogibati.

Kardiovaskularni učinki

V dolgotrajni, s placebom primerjani študiji so odkrili povečano število hudih srčnožilnih dogodkov, v glavnem miokardni infarkt, pri osebah s sporadičnimi adenomatoznimi polipi, zdravljenih s celekoksibom, v odmerkih po 200 mg dvakrat na dan in 400 mg dvakrat na dan v primerjavi s placebom (glejte poglavje 5.1).

Ker se z odmerkom in dolžino obdobja jemanja celekoksiba lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov zdravila na srce in ožilje, je priporočljivo uporabljati najmanjši možni učinkovit dnevni odmerek, obdobje jemanja pa naj bo čim krajše. Nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, so bila pri dolgotrajni uporabi povezana s povečanim tveganjem za kardiovaskularne in trombotične neželene učinke. Obseg tveganja, povezan z enkratnim odmerkom, ni bil natančno določen. Prav tako ni bilo natančno določeno trajanje terapije, ki je povezano z večjim tveganjem. V rednih intervalih je potrebno ponovno oceniti potrebo bolnika po lajšanju simptomov in njegov odziv na zdravljenje, še zlasti pri bolnikih z osteoartrozo (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.8 in 5.1).

Bolnike s pomembnimi dejavniki tveganja za srčnožilne dogodke (kot so hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes mellitus, kajenje) lahko s celekoksibom zdravimo le po skrbnem premisleku (glejte poglavje 5.1).

Ker selektivni zaviralci COX-2 nimajo antiagregacijskega delovanja, niso nadomestilo za acetilsalicilno kislino v profilaksi kardiovaskularnih trombemboličnih bolezni. Zato antiagregacijske terapije ne smemo ukiniti (glejte poglavje 5.1).

Zastajanje tekočine v telesu in edemi

Pri bolnikih, ki so jemali celekoksib, so zabeležili zastoj tekočine in edeme, tako kot pri drugih zdravilih, ki zavirajo sintezo prostaglandinov. Zato je treba celekoksib uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo srčnega popuščanja, disfunkcijo levega prekata ali hipertenzijo, in pri bolnikih z obstoječimi edemi zaradi kakršnega koli drugega razloga; zavrtje sinteze prostaglandinov namreč lahko poslabša delovanje ledvic in povzroči zastajanje tekočine. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, ki prejemajo diuretike ali jih kako drugače ogroža hipovolemija.

Hipertenzija

Kot vsi NSAID lahko tudi celekoksib povzroči pojav hipertenzije ali poslabšanje obstoječe hipertenzije; oboje lahko pripomore k večji incidenci srčnožilnih dogodkov. Zato moramo med uvedbo zdravljenja s celekoksibom in ves čas zdravljenja natančno spremljati krvni tlak.

Učinki na jetra in ledvice

Pri starejših je poslabšanje delovanja jeter ali ledvic in zlasti srca pogostejše, zato je pri tej skupini bolnikov stalno potrebno ustrezno zdravniško spremljanje.

NSAID, vključno s celekoksibom, imajo lahko toksične učinke na ledvice. Klinična preskušanja s celekoksibom so pokazala podoben učinek na ledvice kot primerjalna NSAID. Tveganje za pojav toksičnih učinkov na ledvice je največje pri bolnikih z motnjo v delovanju ledvic, srčnim popuščanjem, poslabšanim delovanjem jeter, bolnikih, ki jemljejo diuretike, zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE) ali antagoniste receptorjev angiotenzina II, ter pri starejših (glejte poglavje 4.5). Takšne bolnike je treba med zdravljenjem s celekoksibom natančno spremljati.

Pri uporabi celekoksiba so poročali o nekaterih primerih hudih jetrnih reakcij, vključno s fulminantnim hepatitisom (nekateri primeri so se končali s smrtnim izidom), nekrozo jeter ali odpovedjo jeter (nekateri primeri so se končali s smrtnim izidom ali s potrebno presaditvijo jeter). Med primeri, pri katerih so poročali o času nastopa bolezni, se je večina hudih jetrnih neželenih reakcij pojavila v enem mesecu po začetku zdravljenja s celekoksibom (glejte

poglavje 4.8).

Če se med zdravljenjem poslabša delovanje katerega koli organskega sistema, opisanega zgoraj, je treba uvesti ustrezne ukrepe in razmisliti o ukinitvi zdravljenja s celekoksibom.

Zaviranje CYP2D6

Celekoksib zavira CYP2D6. Čeprav ni močan zaviralec tega encima, bo mogoče pri zdravljenjih, ki se odmerjajo individualno in jih presnavlja CYP2D6, treba zmanjšati odmere (glejte poglavje 4.5).

Bolniki, ki slabo presnavljajo s CYP2C9

Bolnike, za katere je znano, da slabo presnavljajo s CYP2C9, je treba zdraviti previdno (glejte poglavje 5.2).

Kožne in sistemske preobčutljivostne reakcije

Pri uporabi celekoksiba so zelo redko poročali o resnih kožnih reakcijah, nekatere od njih so bile smrtne, vključno z ekfoliativnim 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 poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah (vključno z anafilaksijo, angioedemom in izpuščajem z eozinofilijo in sistemskimi simptomi do katerega pride zaradi uporabe zdravila [DRESS - *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*; 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 katero koli zdravilo (glejte poglavje 4.3). Celekoksib moramo ukiniti ob prvem pojavu kožnega izpuščaja, lezij na sluznicah ali kakršnega koli drugega znaka preobčutljivosti.

Splošno

Celekoksib lahko prikrije zvišano telesno temperaturo in druge znake vnetja.

Uporaba s peroralnimi antikoagulantmi

Pri bolnikih, sočasno zdravljenih z varfarinom, so poročali o resnih krvavitvah, nekatere od teh krvavitev so imele smrtni izid. Pri sočasni uporabi so poročali o podaljšanem protrombinskem času (INR). Zato je treba bolnike, ki se zdravijo z varfarinom/kumarinskimi peroralnimi antikoagulantmi pozorno spremljati, zlasti ko se zdravljenje s celekoksibom začne ali se odmere celekoksiba spremeni (glejte poglavje 4.5). Sočasna uporaba antikoagulantov z NSAID lahko poveča tveganje za krvavitve. Previdnost je potrebna, kadar se celekoksib kombinira z varfarinom ali drugimi peroralnimi antikoagulantmi, vključno z novejšimi antikoagulantmi (npr. apiksaban, dabigatran in rivaroksaban).

Pomožne snovi

Zdravili Celekoksib Lek 100 mg in 200 mg trde kapsule vsebujeta laktozo (glejte poglavje 2). Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo 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

Antikoagulantni

Pri bolnikih, ki jemljejo varfarin ali druge antikoagulate, je treba nadzirati antikoagulantno aktivnost, posebno 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 prejemajo peroralne antikoagulate, natančno spremljati protrombinski čas ali INR, zlasti v prvih dneh po začetku zdravljenja s celekoksibom ali po spremembi odmerka celekoksiba (glejte poglavje 4.4).

Predvsem pri starejših, ki so celekoksib dobivali sočasno z varfarinom, so bile opisane krvavitve, povezane s podaljšanjem protrombinskega časa; nekatere teh krvavitev so imele smrten izid.

NSAID ali glukokortikoidi

Sočasna uporaba celekoksiba in ne-acetilsalicilnih NSAID ali glukokortikoidov lahko poveča tveganje za zaplete v zgornjih in spodnjih prebavilih (glejte poglavje 4.4).

Antihipertenzivi

NSAID lahko zmanjšajo učinek antihipertenzivnih zdravil, vključno z ACE-inhibitorji, antagonisti receptorjev angiotenzina II, diuretiki in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta. Za NSAID velja, da se tveganje za pojav akutne ledvične insuficience, ki je običajno reverzibilna, lahko pri nekaterih bolnikih s prizadeto funkcijo ledvic (npr. dehidrirani bolniki, bolniki, ki jemljejo diuretike, ali starejši) poveča v primeru kombiniranja zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II in/ali diuretiki z NSAID, vključno s celekoksibom (glejte poglavje 4.4). Zato je treba takšno kombinacijo, posebno pri starejših, uporabljati zelo previdno. Bolniki morajo biti zadostno hidrirani, razmisliti pa je treba tudi o tem, da po uvedbi sočasnega zdravljenja preverimo delovanje ledvic in nadzor pozneje v intervalih redno ponavljamo.

V 28-dnevni klinični študiji bolnikov s hipertenzijo I. in II. stopnje, uravnavani 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 takšnih 27 %. Razlika je statistično pomembna.

Ciklosporin in takrolimus

Sočasna uporaba NSAID in ciklosporina ali takrolimusa lahko zveča njun nefrotoksični učinek. Med kombinirano uporabo celekoksiba in katerega od teh zdravil je treba nadzirati delovanje ledvic.

Acetilsalicilna kislina

Celekoksib se lahko uporablja z majhnimi odmerki acetilsalicilne kisline, vendar ne more nadomestiti acetilsalicilne kisline v kardiovaskularni profilaksi. V predloženih študijah, je tako kot pri drugih NSAID, tudi sočasno uporabo celekoksiba in majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline spremljalo večje tveganje za pojav ulkusov in drugih zapletov na prebavilih kot pri uporabi celekoksiba samega (glejte poglavje 5.1).

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Vplivi celekoksiba na druga zdravila

Zaviranje CYP2D6

Celekoksib je zaviralec CYP2D6. Plazemska koncentracija zdravilnih učinkovin, ki so substrati tega encima, se lahko med sočasno uporabo s celekoksibom zveča. Primeri zdravilnih učinkovin, ki se presnavljajo s CYP2D6, so antidepresivi (triciklični in selektivni zaviralci privzema serotonina), nevroleptiki, antiaritmiki, idr. Po uvedbi zdravljenja s celekoksibom bo mogoče treba zmanjšati odmerek substratov CYP2D6, ki se odmerjajo individualno; po koncu zdravljenja s celekoksibom pa bo morda odmerek teh zdravil treba zvečati.

Sočasna uporaba 200 mg celekoksiba dvakrat na dan je povzročila 2,6-kratno in 1,5-kratno povečanje plazemskih koncentracij deksametorfana in metoprolola (CYP2D6 substrata). Ta povečanja nastanejo, ker celekoksib zavira presnovo substratov s CYP2D6.

Zaviranje CYP2C19

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

Metotreksat

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom celekoksib ni pokazal statistično pomembnega učinka na farmakokinetiko (plazemski ali renalni očistek) metotreksata (v revmatoloških odmerkih). Vendar pa je treba pri kombiniranem zdravljenju z obema zdravilnima učinkovinama zaradi morebitnega pojava toksičnosti, povezane z metotreksatom, razmisliti o ustreznem spremljanju.

Litij

Pri zdravih preiskovancih je sočasna uporaba 200 mg celekoksiba dvakrat na dan in 450 mg litija dvakrat na dan povzročila povprečno zvečanje C_{max} litija za 16 % in njegove površine pod krivuljo (AUC) za 18 %. Bolnike, ki prejemajo litij, je zato treba po uvedbi ali opustitvi celekoksiba skrbno spremljati.

Peroralni kontraceptivi

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

Glibenklamid/tolbutamid

Celekoksib nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko tolbutamida (substrata CYP2C9) ali glibenklamida

Vplivi drugih zdravil na celekoksib

Bolniki, ki slabo presnavljajajo s CYP2C9

Pri posameznikih, ki slabo presnavljajo s CYP2C9 in je pri njih sistemska izpostavljenost celekoksibu povečana, lahko sočasno zdravljenje z zaviralci CYP2C9, kot je flukonazol, dodatno poveča izpostavljenost celekoksibu. Pri bolnikih, za katere je znano, da slabo presnavljajo s CYP2C9, se je takšnim kombinacijam treba izogibati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zaviralci in induktorji CYP2C9

Celekoksib se pretežno presnavlja s CYP2C9, zato je treba pri bolnikih, ki prejemajo flukonazol, uporabiti le polovico priporočenega odmerka celekoksiba. Sočasna uporaba enkratnega odmerka 200 mg celekoksiba in 200 mg flukonazola, ki je močan zaviralec CYP2C9, enkrat na dan je povzročila povprečno zvečanje C_{max} celekoksiba za 60 % in

njegove AUC za 130 %. Sočasna uporaba induktorjev CYP2C9, kot so rifampicin, karbamazepin in barbiturati, lahko zmanjša koncentracijo celekoksiba v plazmi.

Ketokonazol in antacidi

Za ketokonazol in antacide niso ugotovili, 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 škodljive učinke na sposobnost razmnoževanja in razvoja, vključno s pojavom malformacij (glejte poglavji 4.3 in 5.3). Zaviranje sinteze prostaglandinov ima lahko neželene učinke na nosečnost. Podatki iz epidemioloških študij kažejo na povečano tveganje za spontani splav po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti. Potencialno tveganje za človeka ni znano, vendar ga ne moremo izključiti. Tako kot druge zdravilne učinkovine, ki zavirajo sintezo prostaglandinov, lahko tudi celekoksib v zadnjem trimesečju povzroči inertnost maternice in prezgodnje zaprtje arterioznega duktusa.

V drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti lahko nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s celekoksibom, povzročijo disfunkcijo ledvic pri plodu, kar lahko v hudih primerih zmanjša volumen amnijske tekočine ali oligohidramnija. Takšni učinki se lahko pojavijo kmalu po začetku zdravljenja in so običajno reverzibilni.

Celekoksib je kontraindiciran med nosečnostjo in pri ženskah, ki bi lahko zanosile (glejte poglavje 4.3). Če ženska med zdravljenjem zanosi, je treba uporabo celekoksiba prekiniti.

Dojenje

Celekoksib se izloča v mleku podgan v laktaciji v koncentraciji, podobni koncentraciji v plazmi.

Uporaba celekoksiba pri majhnem številu žensk v laktaciji je pokazala zelo majhno prehajanje celekoksiba v materino mleko. Celekoksib je kontraindiciran med dojenjem (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

Bolniki, pri katerih se med jemanjem celekoksiba pojavijo omotica, vrtoglavica ali somnolenca, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev.

4.8 Neželeni učinki

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

- Neželeni učinki, opisani pri bolnikih z osteoartrozo in revmatoidnim artritisom z incidenco pojavljanja nad 0,01 % in večjo od tiste pri uporabi placeba, med 12 s placebom in/ali zdravilno učinkovino nadzorovanimi kliničnimi preskušanjmi, ki so trajala do 12 tednov in z dnevni odmerki celekoksiba od 100 mg 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 ujemali s tistimi pri bolnikih z osteoartrito in revmatoidnim artritisom, naštetimi v Preglednici 1.

- Neželeni učinki, o katerih so poročali z incidenco, večjo kot pri placebo, med preiskovanci, zdravljenimi s celekoksibom 400 mg na dan v dolgoročnih preskušanih preventivnega zdravljenja polipov, ki sta trajali do 3 leta (preskušanja Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) in Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PreSAP); glejte poglavje 5.1, »Srčnožilna varnost - dolgoročne študije pri bolnikih s sporadičnimi adenomatoznimi polipi«).

Neželeni učinki zdravila med pomarketingškim spremljanjem, spontano prijavljeni v obdobju, med katerim je celekoksib po ocenah dobivalo > 70 milijonov bolnikov (različni odmerki, trajanje in indikacije). Čeprav so te neželene reakcije bile opisane v obdobju po prihodu zdravila na trg, so za oceno pogostnosti uporabljeni podatki iz preskušanj. Pogostnosti temeljijo na kumulativni meta-analizi z združevanjem preskušanj, ki predstavljajo izpostavljenost 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 ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Zelo redki ($< 1/10.000$)	Neznana (pogostnosti 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	
Presnovne in prehranske motnje			hiperkaliemija			
Psihiatrične		nespečnost	anksioznost,	zmedenost,		

motnje			depresija, utrujenost	halucinacije ⁴		
Bolezni živčevja		omotica, hipertoniya, glavobol ⁴	cerebralni infarkt ¹ , parestezije, somnia	ataksija, disgevizija	intrakranialna krvavitev (vključno z intrakranialno krvavitvijo s smrtnim izidom) ⁴ , aseptični meningitis ⁴ , epilepsija (vključno s poslabšanjem epilepsije) ⁴ , agevizija ⁴ , anozmija ⁴	
Očesne bolezni			zamegljen vid, konjunktivitis ⁴	očesna krvavitev ⁴	zapora mrežnične arterije ⁴ ali vene ⁴	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus, hipakuza ¹			

Srčne bolezni		miokardni infarkt ¹	srčno popuščanje, palpitacije, tahikardija	aritmija ⁴		
Žilne bolezni	hipertenzija ¹ (vključno s poslabšanjem hipertenzije)			pljučna embolija ⁴ , zardevanje ⁴	vaskulitis ⁴	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinal- nega prostora		rinitis, kašelj, dispneja ¹	bronhospazem ⁴	pnevmonitis ⁴		
Bolezni prebavil		navzea ⁴ , bolečine v trebuhu, driska, dispepsija, flatulenca, bruhanje ¹ , disfagija ¹	zaprtje, gastritis, stomatitis, gastrointestinalno vnetje (vključno s poslabšanjem gastrointestinalne ga vnetja), spahovanje	gastrointestinalna krvavitev ⁴ , razjede na dvanajstniku, razjede na želodcu, razjede na požiralniku, razjede na tankem črevesu in razjede na debelem črevesu; predrtje črevesa; ezofagitis, melena; pankreatitis,		

				kolitis ⁴		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			nenormalno delovanje jeter, zvišanje vrednosti jetrnih encimov (vključno z zvišanjem vrednosti 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	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, pruritus (vključno z generaliziranim pruritusom)	urtikarija, ekhimoza ⁴	angioedem ⁴ , alopecija fotosenzibilnost	eksfoliativni dermatitis ⁴ , multiformni eritem ⁴ , Stevens-Johnsonov sindrom ⁴ , toksična epidermalna	

					nekroliza ⁴ , kožna reakcija z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (DRESS <i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>) ⁴ , akutna generalizirana eksantematična pustuloza (AGEP) ⁴ , dermatitis bullous ⁴	
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija ⁴	mišični krči (krči v nogah)		miozitis ⁴	

Bolezni sečil			zvišane vrednosti kreatinina v krvi, zvišane vrednosti sečnine v krvi	akutna odpoved ledvic ⁴ , hiponatriemija ⁴	tubulointersticijski nefritis ⁴ , nefrotski sindrom ⁴ , glomerulnefritis minimalnih lezij ⁴	
Motnje reprodukcije in dojk				motnje menstruacije ⁴		neplodnost pri ženskah (zmanjšana plodnost pri ženskah) ³
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		gripi podobna simptomi, periferni edemi/zastajanje tekočine	otekline obraza, bolečina v prsnem košu ⁴			
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		poškodba (nezgodna poškodba)				

¹Neželene učinki zdravila, ki so se pojavili v preskušanjih z namenom preprečevanja nastanka polipov; nanašajo se na preiskovance, zdravljeni s 400 mg celekoksiba na dan v 2 kliničnih preskušanjih, ki sta trajali do 3 leta (preskušnji APC in PreSAP). Zgoraj naštetni neželeni učinki zdravila iz preskušanj z

namenom preprečevanja nastanka polipov obsegajo samo tiste, ki so jih že pred tem ugotovili med pomarketinškim spremljanjem, ali so se pojavili pogosteje kot v preskušanjih pri bolnikih z artritidom.

²Poleg tega so se v preskušanjih z namenom preprečevanja nastanka polipov pojavili naslednji *prej neznan* neželeni učinki; nanašajo se na preiskovance, zdravljene s 400 mg celekoksiba na dan v 2 kliničnih preskušanjih, ki sta trajali do 3 leta (preskušanja APC in PreSAP):

Pogosti: angina pektoris, sindrom razdražljivega črevesa, nefrolitiza, zvišanje vrednosti kreatinina v krvi, benigna hiperplazija prostate, povečanje telesne mase.

Občasni: okužba s helikobaktrom, herpes zoster, erizipel, bronhopnevmonija, labirintitis, okužba dlesni, lipom, delci 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 dojk, zlom noge, zvišanje vrednosti natrija v krvi.

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.

⁴ Pogostnost temelji na kumulativni meta-analizi z združevanjem študij, ki predstavljajo izpostavljenost 38.102 bolnikov.

Po končnih podatkih (presojeno) preskušanj APC in PreSAP pri bolnikih, zdravljenih s 400 mg celekoksiba na dan do 3 leta (kumulativni podatki obeh preskušanj; glejte poglavje 5.1 za rezultate vsakega posameznega preskušanja) je bil presežek miokardnih infarktov v primerjavi s placebom 7,6 dogodka na 1.000 bolnikov (občasno), za možgansko kap (nerazvrščeno po tipu) 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 katerem koli 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. Zdravi preiskovanci so devet dni dobivali enkratne odmerke do 1.200 mg in večkratne odmerke do 1.200 mg dvakrat na dan brez klinično pomembnih neželenih učinkov. Če obstaja sum na preveliko odmerjanje, je treba zagotoviti ustrezno podporno medicinsko oskrbo, npr. izpiranje želodca, kliničen nadzor in, če je treba, simptomatsko zdravljenje. Zaradi obsežne 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 mg-400 mg na dan) selektivno zavira ciklooksigenazo-2 (COX-2). Pri zdravih prostovoljcih, ki so dobivali odmerke v območju kliničnih odmerkov, niso opazili statistično značilnega zavrtja COX-1 (ocenjenega z zavrtjem nastajanja tromboksana B₂ [TxB₂] *ex vivo*).

Farmakodinamični učinki

Ciklooksigenaza je odgovorna za nastajanje prostaglandinov. Ugotovljeni sta dve izoobliki, COX-1 in COX-2. COX-2 je 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 sodeluje tudi pri ovulaciji, ugnezdenju zarodka in zaprtju arterioznega duktusa, uravnavanju ledvične funkcije in funkcij centralnega živčnega sistema (indukcija zvišane telesne temperature, zaznavanje bolečine in kognitive funkcije). Morda ima tudi določeno vlogo pri celjenju ulkusov. COX-2 so pri človeku našli v tkivu okoli želodčnih ulkusov, a njena vloga pri celjenju ulkusov ni ugotovljena.

Razlika v antitrombotični aktivnosti med nekaterimi NSAID, ki zavirajo COX-1, in selektivnimi zaviralci COX-2 bi lahko bila klinično pomembna pri bolnikih, ki jih ogrožajo trombotične reakcije. Selektivni zaviralci COX-2 zmanjšajo sistemsko (in tako morda tudi endoteljsko) nastajanje prostaciklina, ne da bi vplivali na trombotični trombotičan.

Celekoksib je diaril-substituiran pirazol, kemično podoben drugim nearilaminskim sulfonamidom (npr. tiazidom, furosemidu), a drugačen od arilaminskih sulfonamidov (npr. sulfametoksazola in drugih sulfonamidnih antibiotikov).

Po velikih odmerkih celekoksiba so opazili od odmerka odvisen učinek na nastajanje TxB₂. Vendar pri zdravih preiskovancih v majhnih študijah večkratnih odmerkov 600 mg dvakrat na dan (trikrat več od največjega priporočenega dnevnega odmerka) celekoksib ni vplival na agregacijo trombocitov in čas krvavitve v primerjavi s placebom.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost celekoksiba za zdravljenje osteoartroze, revmatoidnega artritisa (RA) in ankilozirajočega spondilitisa je bila potrjena v več kliničnih študijah. Učinkovitost in varnost celekoksiba pri zdravljenju vnetja in bolečin, ki spremljajo osteoartroze kolenskega in kolčnega sklepa, so ocenjevali pri približno 4.200 bolnikih v preskušanjih, primerjanih s placebom in zdravilno učinkovino, ki so trajala do 12 tednov. Učinkovitost in varnost celekoksiba so ocenjevali tudi pri zdravljenju vnetja in bolečin, ki spremljajo RA, pri približno 2.100 bolnikih v preskušanjih, primerjanih s placebom in zdravilno učinkovino, ki so trajala do 24 tednov. Celekoksib v dnevni odmerki 200 mg–400 mg je ublažil bolečino v 24 urah po prejemu odmerka. Ocenjevali so tudi učinkovitost in varnost celekoksiba pri simptomatskem zdravljenju ankilozirajočega spondilitisa pri 896 bolnikih v preskušanjih, primerjanih s placebom in zdravilno učinkovino, ki so trajala do 12 tednov. Celekoksib v odmerkih 100 mg dvakrat na dan, 200 mg enkrat na dan, 200 mg dvakrat na dan in 400 mg enkrat na dan je pri zdravljenju ankilozirajočega spondilitisa v teh študijah pokazal pomembno učinkovitejšo lajšanje bolečin, izboljšanje splošnega poteka bolezni in boljše funkcioniranje bolnika.

Izvedenih je bilo pet randomiziranih, dvojno slepih, nadzorovanih študij, vključno z načrtovano endoskopijo zgornjih prebavil pri približno 4.500 bolnikih brez začetne ulceracije (celekoksib v odmerkih od 50 mg–400 mg dvakrat na dan). V 12 tednov trajajočih endoskopskih študijah so ugotovili, da je bil celekoksib (100 mg–800 mg na dan) povezan s pomembno manjšim tveganjem gastroduodenalnih razjed v primerjavi z naproksenom (1.000 mg na dan) in ibuprofenom (2.400 mg na dan). V primerjavi z diklofenakom (150 mg na dan) so bili podatki nedosledni. V dveh od 12 tednov trajajočih študij se odstotek bolnikov z endoskopsko dokazano gastroduodenalno razjedo v placebni skupini in skupini, ki je prejela celekoksib v odmerku 200 mg dvakrat na dan in 400 mg dvakrat na dan, ni pomembno razlikoval.

V prospektivni, dolgotrajni študiji varnosti (trajanje: 6 do 15 mesecev, študija CLASS) je 5.800 bolnikov z osteoartrozo in 2.200 bolnikov z RA prejelo celekoksib v odmerku

400 mg dvakrat na dan (4-krat oziroma 2-krat večji odmerek od priporočenega za zdravljenje osteoartroze oziroma RA), ibuprofen v odmerku 800 mg trikrat na dan ali diklofenak v odmerku 75 mg dvakrat na dan (obe zdravili v terapevtskih odmerkih). 22 % bolnikov, ki jih je zajela študija, je sočasno jemalo majhen odmerek acetilsalicilne kisline (≤ 325 mg/dan), predvsem za preprečevanje srčnožilnih zapletov. V primarnih končnih opazovanih dogodkih (zapletih zaradi razjed, opredeljenih kot gastrointestinalne krvavitve, perforacija ali obstrukcija) se celekoksib ni pomembno razlikoval tako od samostojnega ibuprofena kot od diklofenaka. Tudi v skupini kombiniranih NSAID ni bilo pri zapletih zaradi razjed opaziti nobenih statistično pomembnih razlik (relativno tveganje 0,77 (95 % IZ 0,41-1,46) v času trajanja celotne študije). S stališča sestavljenega končnega opazovanega dogodka, ki so ga predstavljali zapleteni in simptomatski ulkusi, je bila incidenca pomembno manjša v skupini s celekoksibom v primerjavi s skupino z NSAID, relativno tveganje 0,66 (95 % IZ 0,45-0,97), ne pa tudi v primerjavi med celekoksibom in diklofenakom. Bolniki, ki so sočasno s celekoksibom prejemali tudi majhne odmerke acetilsalicilne kisline, so imeli 4-krat višji delež pojavov zapletov zaradi razjed kot tisti, ki so prejemali samo celekoksib. Incidenca klinično pomembnega znižanja vrednosti hemoglobina (>2 g/dL), potrjena v ponovljenih testiranjih, je bila pomembno nižja pri bolnikih, ki so prejemali celekoksib, v primerjavi s skupino z NSAID, relativno tveganje 0,29 (95 % IZ 0,17-0,48). Pomembno nižjo incidenco tega dogodka v skupini s celekoksibom je bilo opaziti tako ob sočasni uporabi acetilsalicilne kisline kot brez nje.

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 znižanimi vrednostimi hemoglobina (≥ 2 g/dL) in/ali hematokrita (≥ 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 % v primerjavi z 1,1 % za znan gastrointestinalni izvor, $p = 0,004$; 0,4 % v primerjavi z 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).

Srčnožilna varnost - dolgoročne študije pri bolnikih s sporadičnimi adenomatoznimi polipi
Izvedeni sta bili dve študiji (preskušanje APC in preskušanje PreSAP), kjer so preiskovanci s sporadičnimi adenomatoznimi polipi prejemali celekoksib. V preskušanju APC (*Adenoma Prevention with Celecoxib* – Preprečevanje adenomov s celekoksibom) so med 3-letnim zdravljenjem s celekoksibom v primerjavi s placebom ugotovili z odmerkom povezan porast sestavljenega opazovanega dogodka srčnožilne smrti, miokardnega infarkta ali možganske kapi (presojeno). Preskušanje PreSAP (*Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps* – Preprečevanje spontanih adenomatoznih polipov) ni pokazalo statistično pomembno večjega tveganja za isti sestavljeni opazovani dogodek.

V preskušanju APC je bilo relativno tveganje za sestavljeni opazovani dogodek (presojeno) srčnožilne smrti, srčne kapi ali možganske kapi v primerjavi s placebom pri uporabi celekoksiba v odmerku 400 mg dvakrat na dan 3,4 (95 % IZ: 1,4-8,5) in pri uporabi celekoksiba v odmerku 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 preiskovancev) oziroma 2,5 % (17/685 preiskovancev) v primerjavi z 0,9 % (6/679 preiskovancev) pri placebu. V obeh odmernih skupinah s celekoksibom 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 uporabi celekoksiba v odmerku 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 preiskovancev) oziroma 1,9 % (12/628 preiskovancev). Pogostnost srčne kapi (presojeno) je bila 1,0 % (9/933 preiskovancev) pri uporabi celekoksiba v odmerku 400 mg enkrat na dan in 0,6 % (4/628 preiskovancev) pri uporabi placeba.

Podatki tretje dolgoročne študije, ADAPT (*The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial*), med uporabo odmerka 200 mg celekoksiba dvakrat na dan niso pokazali statistično pomembno večjega srčnožilnega tveganja v primerjavi s placebom. Relativno tveganje za podoben sestavljeni opazovani dogodek (smrt zaradi srčnožilnih vzrokov, miokardni infarkt ali možganska kap) je bilo med uporabo odmerka 200 mg celekoksiba dvakrat na dan v primerjavi s placebom 1,44 (95 % IZ 0,61-2,12). Pogostnost srčne kapi je bila pri uporabi 200 mg celekoksiba dvakrat na dan 1,1 % (8/717 bolnikov) in pri uporabi placeba 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 osteoartrito 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 protitrombotičnih 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 sZNZ, 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)

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) upočasni 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 plazemskih koncentracijah je vezava na beljakovine v plazmi približno 97 %; celekoksib se ne veže prednostno na eritrocite.

Biotransformacija

Celekoksib se presnavlja pretežno preko citokroma 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 preiskovancih, 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 enkratnih odmerkov, ki so zajele 5 preiskovancev, genotipiziranih kot CYP2C9*3/*3, je bila AUC_{0-24} po enkratnem 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 ljudmi afroameriškega in kavkaškega porekla niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih parametrih celekoksiba.

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

Pri bolnikih z blago jetrno okvaro je bila C_{max} celekoksiba v povprečju za 53 % večja, AUC pa za 26 % večja kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro sta znašali ti vrednosti 41 % oziroma 146 %. Presnovna zmogljivost bolnikov z blago do zmerno okvaro je najbolje korelirala z vrednostjo albumina. Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (albumin v serumu od 25 g/l do 35 g/l), je treba zdravljenje začeti s polovico priporočenega dnevnega odmerka celekoksiba. Študij pri bolnikih s hudo okvaro jeter (albumin v serumu < 25 g/l) niso izvedli, zato je pri teh bolnikih uporaba celekoksiba kontraindicirana.

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 zato potrebna previdnost. Uporaba celekoksiba pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je kontraindicirana.

Izločanje

Celekoksib se izloča predvsem s presnovo. Manj kot 1 % odmerka se nespremenjenega izloči v urin. Interindividualna variabilnost izpostavljenosti celekoksibu je približno 10-kratna. Farmakokinetika celekoksiba v terapevtskem odmernem območju ni odvisna od odmerka in časa. Razpolovna doba izločanja je 8-12 ur. Stanje dinamičnega ravnovesja koncentracije v plazmi je doseženo po 5 dneh zdravljenja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o varnosti na osnovi običajnih študij pri ponavljajočih se odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za toksičnost, genotoksičnost ali karcinogenost, poleg tistih, ki so obravnavana v poglavjih 4.4, 4.6 in 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Peroralni odmerki celekoksiba ≥ 150 mg/kg/dan (približno 2-krat večja izpostavljenost kot pri ljudeh pri odmerku 200 mg dvakrat na dan, merjena z AUC_{0-24}) pri kuncih so povzročili večjo pojavnost napak v prekatnem pretinu, ki je redek pojav in spremembe zarodka kot so sinostoza reber, nepravilnosti v razvoju in obliki prsnice v obdobju organogeneze. Pri podganah, ki so peroralno prejele celekoksib ≥ 30 mg/kg/dan (približno 6-krat večja izpostavljenost kot pri ljudeh pri odmerku 200 mg dvakrat na dan, merjena z AUC_{0-24}) so opazili od odmerka odvisno diafragmalno hernije v obdobju organogeneze. Gre za pričakovane učinke zavrtja sinteze prostaglandinov. Pri podganah je izpostavljenost celekoksibu v času zgodnjega razvoja zarodka povzročila preimplantacijske in postimplantacijske izgube ter zmanjšano preživetje zarodka/ploda.

Celekoksib se je izločal v mleko podgan. Med peri-/postnatalno študijo na podganah so opazili toksične učinke pri mladičih.

V dveletni študiji toksičnosti so pri samcih podgan ob velikih odmerkih opazili več neadrenalne tromboze.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

karagenan (E407)
natrijev lavrilsulfat
laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
magnezijev stearat (E470b)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
smukey (E553b)

Ovojnica kapsule

Telo:

želatina (E441)
titanov dioksid (E171)

Kapica Celekoksib Lek 100 mg trde kapsule:

želatina (E441)
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)

Kapica Celekoksib Lek 200 mg trde kapsule:

želatina (E441)
titanov dioksid (E171)
železov oksid, rdeči (E172)
železov oksid, rumeni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/TE/PVDC//aluminijeve folije, ki vsebuje 10 trdih kapsul.

Velikosti pakiranja: 10, 20, 30, 50, 60, 90 ali 100 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/00365/001-014

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. 1. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 8. 9. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22.7.2020