

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

## 1. IME ZDRAVILA

Aclexa 100 mg trde kapsule

Aclexa 200 mg trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg celekoksiba.

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg celekoksiba.

### Pomožna snov z znanim učinkom:

	100 mg trde kapsule	200 mg trde kapsule
laktoza	24 mg	47 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapsula, trda (kapsula)

100 mg: Vsaka kapsula ima belo telo in kapico, dolžine 15,4–16,2 mm; kapsule vsebujejo bel ali skoraj bel granulat.

200 mg: Vsaka kapsula ima rjavkasto rumeno telo in kapico, dolžine 18,9–19,7 mm; kapsule vsebujejo bel ali skoraj bel granulat.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Aclexa je indicirano pri odraslih za simptomatsko zdravljenje osteoartritisa, revmatoidnega artritisa in ankilozirajočega spondilitisa.

Odločitev, da se predpiše selektivni zaviralec izoencima 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 osteoartritisom (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.8 in 5.1).

#### *Osteoartritis*

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

#### *Revmatoidni artritis*

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 dnevno**. Če 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 dnevno ali v dveh deljenih odmerkih**. Pri nekaterih bolnikih, pri katerih se simptomi ne izboljšajo v zadostni meri, lahko **večji odmerek, 400 mg enkrat dnevno ali v dveh deljenih odmerkih**, poveča učinkovitost zdravljenja. Če 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 (> 65 let)*

Kot pri mlajših odraslih je treba na začetku uporabiti 200 mg dnevno. Po potrebi se odmerek lahko kasneje poveča na 200 mg dvakrat dnevno. Posebna previdnost je potrebna pri starejših s telesno maso, manj od 50 kg (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Okvara jeter*

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

##### *Okvara ledvic*

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

##### *Pediatrična populacija*

Celekoksib ni indiciran za uporabo pri otrocih.

##### *Bolniki, ki slabo presnavljajo preko encima CYP2C9*

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

#### Način uporabe

##### *Peroralna uporaba*

Kapsule je treba pogoltniti cele s požirkom vode.  
Zdravilo Aclera se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Znana preobčutljivost na sulfonamide.

Aktivna peptična razjeda ali gastrointestinalna krvavitev.

Bolniki, ki so imeli v preteklosti astmo, akutni rinitis, nosne polipe, angionevrotičen edem, urtikarijo ali katero drugo alergijsko reakcijo po jemanju acetilsalicilne kisline (aspirin) ali drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID – *Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs*), vključno z zaviralci izoencima COX-2.

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Med nosečnostjo 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 med nosečnostjo ni znana, a je ne moremo izključiti.

Dojenje (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

Huda okvara jeter (serumski albumin < 25 g/l ali stopnja Child-Pugh  $\geq$  10).

Bolniki z ocenjenim očistkom kreatinina < 30 ml/min.

Vnetna črevesna bolezen.

Kongestivno srčno popuščanje (NYHA razred 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 prebavilih pojavljali zapleti (predrtja, razjede ali krvavitve), v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov, ki jih med uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil najbolj ogrožajo zapleti na prebavilih: starejši, bolniki, ki sočasno uporabljajo kakšno drugo nesteroidno protivnetno zdravilo ali zdravila za zaviranje agregacije trombocitov (kot je acetilsalicilna kislina) ali glukokortikoide, bolniki, ki uživajo alkohol, in bolniki z anamnezo boleznih prebavil, npr. razjed ali gastrointestinalnih krvavitev.

Tveganje za neželene učinke v prebavilih (razjeda ali drugi zapleti na prebavilih) je še večje, kadar se celekoksib uporablja sočasno z acetilsalicilno kislino (tudi, če so njeni odmerki majhni).

V dolgotrajnih kliničnih preizkušanjih so ugotovili, da glede gastrointestinalne varnosti med kombinacijo selektivnih zaviralcev izoencima COX-2 z acetilsalicilno kislino in kombinacijo nesteroidnih protivnetnih zdravil z acetilsalicilno kislino ni nobene pomembne razlike (glejte poglavje 5.1).

##### Sočasna uporaba NSAID

Celekoksib se ne sme uporabljati sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, razen z acetilsalicilno kislino.

##### Srčnožilni 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 dnevno in 400 mg dvakrat dnevno, ugotovili povečano število resnih srčno-žilnih dogodkov, v glavnem srčne kapi (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. Nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, so bila pri dolgotrajni uporabi povezana s povečanim tveganjem za pojav srčno-žilnih in trombotičnih neželenih učinkov. Ni bilo natančno določeno, kakšna je velikost tveganja pri uporabi enkratnega odmerka ter pri kakšni dolžini zdravljenja je tveganje povečano. Občasno je treba ponovno oceniti potrebo bolnika po lajšanju simptomov in njegov odziv na zdravljenje, še posebej to velja pri bolnikih z osteoartritisom (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.8 in 5.1).

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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

Selektivni zaviralci izoenzima COX-2 ne delujejo antitrombotično, zato niso nadomestilo za acetilsalicilno kislino za preprečevanje 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 kakršnega koli drugega vzroka. Zavrtje 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 vsa nesteroidna protivnetna zdravila lahko tudi celekoksib povzroči pojav hipertenzije ali poslabšanje obstoječe hipertenzije; oboje lahko pripomore k večji pogostnosti 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. Zato je pri njih potreben ustrezen stalen zdravniški nadzor.

Nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s celekoksibom, lahko povzročijo toksične učinke na ledvicah. Klinična preizkušanja so pokazala, da ima celekoksib na ledvice podobne učinke kot primerjalna nesteroidna protivnetna zdravila. Tveganje za toksične učinke na ledvicah je največje pri bolnikih z okvaro ledvic, srčnim popuščanjem ali okvaro jeter, pri bolnikih, ki jemljejo diuretike, zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE) ali antagonist receptorjev angiotenzina II in pri starejših (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 pa je bila potrebna presaditev jeter). V primerih, pri katerih so poročali o času nastopa bolezni, je do večine hudih jetrnih dogodkov prišlo v prvem mesecu po začetku zdravljenja s celekoksibom (glejte poglavje 4.8).

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

#### Zaviranje CYP2D6

Celekoksib zavira encim CYP2D6. Čeprav ni močan zaviralec tega encima, utegne biti potrebno zmanjšanje odmerka individualno titriranih zdravil, ki se presnavljajo z encimom 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

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

začetku zdravljenja (v večini primerov so reakcije nastopile v prvem mesecu zdravljenja). Pri bolnikih, ki so dobivali celekoksib, so bile opisane resne preobčutljivostne reakcije (tudi anafilaksija, angioedem in kožni izpuščaj z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (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 kakršna koli zdravila (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje s celekoksibom moramo prekiniti 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 antikoagulanti

Pri bolnikih, sočasno zdravljenih z varfarinom, so se pojavile resne krvavitve; nekatere od teh krvavitev 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 novejšimi antikoagulanti (na primer apiksaban, dabigatran in rivaroksaban) je potrebna previdnost..

#### Pomožne snovi

Zdravilo Aclexa vsebuje laktozo in natrij.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo 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

##### 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 in bolnikih, ki so celekoksib dobivali sočasno z varfarinom, so bile opisane krvavitve, povezane s podaljšanjem protrombinskega časa; nekatere so imele smrten izid.

##### Antihipertenzivi

Nesteroidna protivnetna zdravila lahko zmanjšajo učinek antihipertenzivnih zdravil, vključno z zaviralci ACE, antagonist receptorjev angiotenzina II, diuretiki in antagonist adrenergičnih receptorjev beta. Za nesteroidna protivnetna zdravila velja, da se tveganje za akutno ledvično insuficienco, ki je običajno reverzibilna, lahko pri nekaterih bolnikih s prizadeto funkcijo ledvic (npr. dehidrirani bolniki, bolniki, ki jemljejo diuretike, ali starejši bolniki) poveča v primeru kombiniranja zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II in/ali diuretikov z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, vključno s celekoksibom (glejte poglavje 4.4). Zato je treba tako kombinacijo, posebej pri starejših, uporabljati previdno. Bolniki morajo biti primerno hidrirani in po uvedbi sočasnega zdravljenja ter občasno še kasneje je treba poskrbeti za nadziranje delovanja ledvic.

V 28-dnevni klinični študiji pri bolnikih s hipertenzijo I. in II. stopnje, uravnavano z lizinoprilom, uporaba 200 mg celekoksiba dvakrat dnevno v primerjavi s placebom ni povzročila klinično

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 dnevno, je bilo na zadnjem ambulantnem pregledu 48 % bolnikov 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). V primerjavi s 27 % bolnikov, ki so dobivali placebo, je razlika statistično pomembna.

#### Ciklosporin in takrolimus

Sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil 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 druga nesteroidna protivnetna zdravila so v predloženih študijah tudi za celekoksib ugotovili, da je pri sočasni uporabi majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline tveganje za razjede in druge zaplete na prebavilih večje kot pri uporabi celekoksiba samega (glejte poglavje 5.1).

#### Farmakokinetično medsebojno delovanje

##### Vplivi celekoksiba na druga zdravila

##### *Zaviranje CYP2D6*

Celekoksib je zaviralec encima CYP2D6. Plazemska koncentracija zdravil, ki so substrati tega encima, se lahko pri sočasni uporabi s celekoksibom poveča. Primeri zdravil, ki se presnavljajo z encimom CYP2D6, so antidepresivi (triciklični in zaviralci ponovnega privzema serotonina), nevroleptiki, antiaritmiki itn. Po uvedbi zdravljenja s celekoksibom bo mogoče treba zmanjšati odmerek substratov encima CYP2D6, ki se odmerjajo individualno; po koncu zdravljenja s celekoksibom pa bo morda odmerek teh zdravil treba povečati.

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 z encimom CYP2C19. Klinični pomen tega *in vitro* izsledka ni znan. Primeri zdravil, ki se presnavljajo z encimom CYP2C19, so diazepam, citalopram in imipramin.

##### *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.

##### *Metotreksat*

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom celekoksib ni statistično pomembno vplival na farmakokinetiko (plazemski ali ledvični očistek) metotreksata (v revmatoloških odmerkih). Vendar pa je med sočasno uporabo teh dveh zdravil treba razmisliti o ustreznem spremljanju zaradi možnosti pojava toksičnih učinkov metotreksata.

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

### *Litij*

Pri zdravih preiskovancih je sočasna uporaba 200 mg celekoksiba dvakrat dnevno in 450 mg litija dvakrat dnevno povzročila povprečno zvečanje  $C_{max}$  litija za 16 % in njegove AUC za 18 %. Bolnike, ki dobivajo litij, je zato treba po uvedbi ali opustitvi celekoksiba skrbno spremljati.

### Vplivi drugih zdravil na celekoksib

#### *Posamezniki, ki slabo presnavljajo preko CYP2C9*

Pri posameznikih, ki slabo presnavljajo preko encima CYP2C9 in pri katerih je sistemska izpostavljenost celekoksibu povečana, lahko sočasno zdravljenje z zaviralci encima CYP2C9, kot je flukonazol, dodatno poveča izpostavljenost celekoksibu. Pri bolnikih, za katere je znano, da slabo presnavljajo preko encima CYP2C9, se take kombinacije ne smejo uporabljati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### *Zaviralci in induktorji CYP2C9*

Celekoksib se pretežno presnavlja z encimom 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 encima CYP2C9) enkrat dnevno je povzročila povprečno povečanje  $C_{max}$  celekoksiba za 60 % in njegove AUC za 130 %. Sočasna uporaba induktorjev encima CYP2C9, npr. 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.

Med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti lahko nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s celekoksibom, povzročijo okvaro ledvic pri plodu, ki ima lahko za posledico zmanjšanje količine plodovnice ali v hudih primerih oligohidramnij. Takšni učinki se lahko pojavijo kmalu po začetku zdravljenja in so 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 celekoksib, ne smejo dojiti.

### Plodnost

Na osnovi mehanizma delovanja lahko uporaba NSAID, vključno s celekoksibom, upočasnijo ali

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 pojavi omotica, vrtoglavica ali somnolenca, 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 osteoartritisom in revmatoidnim artritisom s pogostnostjo nad 0,01 % in večjo od tiste pri uporabi placeba, med 12 s placebom in/ali z zdravilno učinkovino nadzorovanimi kliničnimi preizkušanjmi, 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 neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila, 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 osteoartritisom in revmatoidnim artritisom, navedenimi v **preglednici 1**.
- Neželeni učinki s pogostnostjo, večjo kot pri placebo, med preiskovanci, zdravljenimi s celekoksibom 400 mg dnevno v dolgoročnih preizkušanjih preprečevanja polipov, ki so trajala do 3 leta (preizkušanja APC (*Adenoma Prevention with Celecoxib*) in PreSAP (*Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps*); 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.

Neželeni učinki celekoksiba so povzeti v spodnji preglednici in razvrščeni v skupine v skladu s terminologijo MedDRA in po pogostnosti:

- 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 ( $< 1/10.000$ ),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).



1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

**Preglednica 1. Neželeni učinki zdravila v kliničnih preizkušanjih celekoksiba in med spremljanjem v obdobju trženja (prednostni izrazi po MedDRA) <sup>1,2</sup>**

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>		sinuzitis, okužba zgornjih dihal, faringitis, okužba sečil				
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>			anemija	levkopenija, trombocitopenija	pancitopenija <sup>4</sup>	
<b>Bolezni imunskega sistema</b>		preobčutljivost			anafilaktični šok <sup>4</sup> , anafilaktična reakcija <sup>4</sup>	
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>			hiperkaliemija			
<b>Psihiatrične motnje</b>		nespečnost	anksioznost, depresija, utrujenost	zmedenost, halucinacije <sup>4</sup>		
<b>Bolezni živčevja</b>		omotica, hipertoničnost, glavobol <sup>4</sup>	možganska kap <sup>1</sup> , parestezija, somnolenca	ataksija, disgevizija	Intrakranialna krvavitev (vključno z intrakranialno krvavitvijo s smrtnim izidom) <sup>4</sup> , aseptični meningitis <sup>4</sup> , epilepsija (vključno s poslabšanjem epilepsije) <sup>4</sup> , agevizija <sup>4</sup> , anozmija <sup>4</sup>	
<b>Očesne bolezni</b>			zamegljen vid, konjunktivitis	očesna krvavitev <sup>4</sup>	zapora mrežnične arterije <sup>4</sup> , zapora mrežnične vene <sup>4</sup>	
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami</b>			tinitus, naglušnost <sup>1</sup>			

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<b>labirinta</b>						
<b>Srčne bolezni</b>		srčna kap <sup>1</sup>	srčno popuščanje, palpitacije, tahikardija	aritmija <sup>4</sup>		
<b>Žilne bolezni</b>	hipertenzija <sup>1</sup> (vključno s poslabšanjem hipertenzije)			pljučna embolija <sup>4</sup> , vročinski oblivi <sup>4</sup>	vaskulitis <sup>4</sup>	
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		rinitis, kašelj, dispneja <sup>1</sup>	bronhospazem <sup>4</sup>	pnevmonitis <sup>4</sup>		
<b>Bolezni prebavil</b>		navzea <sup>4</sup> , bolečine v trebuhu, driska, dispepsija, napenjanje, bruhanje <sup>1</sup> , disfagija <sup>1</sup>	zaprtje, gastritis, stomatitis, gastrointestinalno vnetje (vključno s poslabšanjem gastrointestinalnega vnetja), spahovanje	gastrointestinalna krvavitev <sup>4</sup> , razjede na dvanajstniku, razjede na želodcu, razjede na požiralniku, razjede na tankem in razjede na debelem črevesu; predrtje črevesa; ezofagitis, melena; pankreatitis, kolitis <sup>4</sup>		
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			nenormalno delovanje jeter, zvišanje jetrnih encimov (vključno z zvišanjem AST in ALT)	hepatitis <sup>4</sup>	odpoved jeter <sup>4</sup> (nekateri primeri so se končali s smrtnim izidom ali pa je bila potrebna presaditev)	

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
					jeter), fulminantni hepatitis <sup>4</sup> (v nekaterih primerih s smrtnim izidom), nekroza jeter <sup>4</sup> , holestaza <sup>4</sup> , holestatski hepatitis <sup>4</sup> , zlatenica <sup>4</sup>	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		izpuščaj, srbenje (vključno z generaliziranim pruritusom)	urtikarija, ekhimoze <sup>4</sup>	angioedem <sup>4</sup> , alopecija, fotosenzibilnost	eksfoliativni dermatitis <sup>4</sup> , multiformni eritem <sup>4</sup> , Stevens-Johnsonov sindrom <sup>4</sup> , toksična epidermalna nekroliza <sup>4</sup> , kožni izpuščaj z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (DRESS – »Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms«) <sup>4</sup> , akutna generalizirana eksantematična pustuloza (AGEP) <sup>4</sup> , bulozni dermatitis <sup>4</sup>	
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in</b>		artralgija <sup>4</sup>	mišični krči (krči v nogah)		miozitis <sup>4</sup>	

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<b>vezivnega tkiva</b>						
<b>Bolezni sečil</b>			zvišan kreatinin v krvi, zvišanje sečnine v krvi	akutna odpoved ledvic <sup>4</sup> , hiponatriemija <sup>4</sup>	tubulointersticijski nefritis <sup>4</sup> , nefrotski sindrom <sup>4</sup> , glomerulonefritis minimalnih lezij <sup>4</sup>	
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>				motnje menstruacije <sup>4</sup>		nepločnost pri ženskah (zmanjšana plodnost pri ženskah) <sup>3</sup>
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		gripi podobni simptomi, periferni edemi/zastajanje tekočine	edem obraza, bolečina v prsnem košu <sup>4</sup>			
<b>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</b>		poškodba (nezgodna poškodba)				
	<p><sup>1</sup> Neželeni učinki zdravila v preizkušanjih preprečevanja polipov; nanašajo se na preiskovance, zdravljeni s 400 mg celekoksiba dnevno v 2 kliničnih preizkušanjih, ki sta trajali do 3 leta (preizkušnji APC in PreSAP). Zgoraj navedeni neželeni učinki zdravila iz preizkušanj 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 preizkušanjih pri bolnikih z artritisom.</p> <p><sup>2</sup> Poleg tega so se v preizkušanjih preprečevanja polipov pojavili naslednji <i>prej neznan</i> neželeni učinki; nanašajo se na preiskovance, zdravljeni s 400 mg celekoksiba dnevno v 2 kliničnih preizkušanjih, ki sta trajali do 3 leta (preizkušnji APC in PreSAP).</p> <p><b>Pogosti:</b> angina pectoris, sindrom razdražljivega črevesa, nefrolitiazia, zvišanje kreatinina v krvi, benigna hiperplazija prostate, povečanje telesne mase. <b>Občasni:</b> okužba z bakterijo rodu <i>Helicobacter</i>, 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</p>					

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
	dojk, zlom spodnje okončine, zvišanje natrija v krvi. <sup>3</sup> Ženske, ki nameravajo zanositi, so iz vseh preskušanj izključene, zato določanje pogostnosti tega neželenega učinka s pomočjo zbirke podatkov iz preskušanj ni bilo smiselno. <sup>4</sup> Pogostnosti temeljijo na kumulativni meta analizi združenih preskušanj, v katerih je bilo izpostavljenih 38.102 bolnikov.					

Po končnih podatkih (presojeno) iz preizkušanj APC in PreSAP pri bolnikih, zdravljenih s 400 mg celekoksiba dnevno do 3 leta (kumulativni podatki iz obeh preizkušanj; glejte poglavje 5.1 za rezultate vsakega posameznega preizkušanja), je bil presežek srčnih kapi v primerjavi s placebom 7,6 dogodka na 1.000 bolnikov (občasno), za možgansko 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 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Kliničnih izkušenj s prevelikim odmerjanjem ni. Zdravim preiskovancem so devet dni dajali enkratne odmerke do 1.200 mg in večkratne odmerke do 1.200 mg dvakrat dnevno brez klinično pomembnih neželenih učinkov.

#### Zdravljenje

Pri sumu na preveliko odmerjanje je treba zagotoviti ustrezno podporno medicinsko oskrbo, npr. odstranitev vsebine želodca, klinični nadzor in po potrebi 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**

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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

#### Mehanizem delovanja

Celekoksib je peroralni, selektivni zaviralec izoencima ciklooksigenaze-2 (COX-2), ki se daje v kliničnih odmerkih (200–400 mg dnevno). V tem območju odmerkov pri zdravih prostovoljcih niso ugotovili statistično pomembnega zavrtja izoencima COX-1 (ocenjevano *ex vivo* zavrtje tvorbe tromboksana B<sub>2</sub> [TxB<sub>2</sub>]).

#### Farmakodinamični učinki

Encim ciklooksigenaza je odgovoren za tvorjenje prostaglandinov. Znani sta dve izoobliki encima, COX-1 in COX-2. Izoencim 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. Izoencim COX-2 sodeluje tudi pri ovulaciji, ugnezdenju zarodka in zaprtju arterioznega duktusa, uravnavanju delovanja ledvic in delovanju osrednjega živčevja (indukcija zvišane telesne temperature, zaznavanje bolečine in kognitivno funkcioniranje). Morda ima vlogo tudi pri celjenju razjed. Izoencim COX-2 so pri človeku našli v tkivu okoli želodčnih razjed, a njena vloga pri celjenju razjed ni ugotovljena.

Razlika v antitrombotični aktivnosti med nekaterimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, ki zavirajo delovanje izoencima COX-1, in selektivnimi zaviralci izoencima COX-2 bi lahko bila klinično pomembna pri bolnikih, ki jih ogrožajo tromboembolične reakcije. Selektivni zaviralci izoencima COX-2 zmanjšujejo tvorbo sistemskega (in s tem morda tudi endoteljskega) prostaciklina, ne da bi vplivali na trombotični tromboksan.

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

Po velikih odmerkih celekoksiba so opazili od odmerka odvisen učinek na nastajanje TxB<sub>2</sub>. Vendar pri zdravih preiskovancih v majhnih študijah z več odmerki 600 mg dvakrat dnevno (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 osteoartritisu, revmatoidnem artritisu in ankilozirajočem spondilitisu. Za zdravljenje vnetja in bolečin pri osteoartritisu kolena in kolka so celekoksib ocenili pri približno 4.200 bolnikih v preizkušanjih, nadzorovanih s placebom in z zdravilno 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 preizkušanjih, nadzorovanih s placebom in z zdravilno učinkovino, ki so trajala do 24 tednov. Celekoksib v dnevni odmerki od 200 do 400 mg je bolečine olajšal v 24 urah po uporabi. Za simptomatsko zdravljenje pri ankilozirajočem spondilitisu so celekoksib ocenili pri 896 bolnikih v preizkušanjih, nadzorovanih s placebom in z zdravilno učinkovino, ki so trajala do 12 tednov. Te študije so ob uporabi celekoksiba v odmerkih 100 mg dvakrat dnevno, 200 mg enkrat dnevno, 200 mg dvakrat dnevno in 400 mg enkrat dnevno pri ankilozirajočem spondilitisu dokazale pomembno zmanjšanje 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 uvidoma niso imeli razjed (odmerki celekoksiba od 50 do 400 mg dvakrat dnevno). V 12-tedenskih endoskopskih študijah je bilo tveganje za razjede na želodcu in dvanajstniku pri celekoksibu (100 do 800 mg dnevno) pomembno manjše kot pri naproksenu (1.000 mg dnevno) oz. ibuprofenu (2.400 mg dnevno). V primerjavi z diklofenakom (150 mg dnevno) so bili podatki neskladni. V dveh od teh 12-tedenskih študij se odstotek bolnikov z

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

endoskopsko ugotovljeno razjedo na želodcu ali dvanajstniku zdravljenih s placebom ni pomembno razlikoval od odstotka bolnikov zdravljenih s celekoksibom 200 mg dvakrat dnevno oz. 400 mg dvakrat dnevno.

V prospektivni dolgoročni študiji varnosti (trajanje od 6 do 15 mesecev, študija CLASS) je 5.800 bolnikov z osteoartritisom in 2.200 bolnikov z revmatoidnim artritisom dobivalo 400 mg celekoksiba dvakrat dnevno (4-kratni priporočeni odmerek za osteoartritis oz. 2-kratni priporočeni odmerek za revmatoidni artritis), 800 mg ibuprofena trikrat dnevno ali 75 mg diklofenaka dvakrat dnevno (oboje v območju terapevtskih odmerkov). Dvaindvajset odstotkov vključenih bolnikov je hkrati jemalo nizke odmerke acetilsalicilne kisline ( $\leq 325$  mg/dan), predvsem za srčno-žilno profilakso. Glede primarnega opazovanega dogodka, ki so ga predstavljale zapletene razjede (opredeljene kot gastrointestinalna krvavitev, predrtje ali zapora), se celekoksib ni pomembno razlikoval ne od ibuprofena ne od diklofenaka. Tudi v primerjavi s kombinirano skupino nesteroidnih protivnetnih zdravil glede zapletenih razjed 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 predstavljale zapletene in simptomatske razjede, je bila pogostnost v skupini s celekoksibom pomembno manjša kot v skupini z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (relativno tveganje 0,66, 95 % IZ 0,45–0,97), ne pa med celekoksibom in diklofenakom. Med bolniki, ki so hkrati dobivali celekoksib in nizke odmerke acetilsalicilne kisline, je bil delež zapletenih razjed 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 nesteroidna protivnetna zdravila (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 razjede na želodcu in dvanajstniku (izključeni so uporabniki acetilsalicilne kisline), je bil odstotek bolnikov z znižanim hemoglobinom ( $\geq 2$  g/dl) in/ali hematokritom ( $\geq 10$  %) znanega ali domnevnega gastrointestinalnega izvora, manjši pri bolnikih, ki so se zdravili z 200 mg celekoksiba dvakrat dnevno (N = 2.238), v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili s 75 mg diklofenaka v obliki s podaljšanim sproščanjem dvakrat dnevno skupaj z 20 mg omeprazola enkrat dnevno (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 predrtje, zapora 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 preiskovancev s sporadičnimi adenomatoznimi polipi: preizkušanje preprečevanja adenomov s celekoksibom (APC – *Adenoma Prevention with Celecoxib*) in preizkušanje preprečevanja spontanih adenomatoznih polipov (PreSAP – *Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps*). V preizkušanju 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). Preizkušanje PreSAP ni pokazalo statistično pomembno večjega tveganja za isti sestavljeni opazovani dogodek.

V preizkušanju 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 dnevno 3,4-krat (95 % IZ: 1,4–8,5) in pri celekoksibu 200 mg dvakrat dnevno 2,8-krat (95 % IZ: 1,1–7,2) večje. Kumulativna deleža za ta sestavljeni opazovani dogodek v 3-letnem obdobju sta bila 3,0 % (20/671 preiskovancev) in 2,5 % (17/685 preiskovancev) v primerjavi z 0,9 % (6/679 preiskovancev) pri placebu. V obeh skupinah, glede na odmerek celekoksiba je bilo povečanje v primerjavi s placebom predvsem posledica večje pogostnosti srčne kapi.

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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

Podatki tretje dolgoročne študije, preizkušanje protivnetnega preprečevanja pri Alzheimerjevi bolezni (ADAPT - *The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial*), med uporabo celekoksiba 200 mg dvakrat dnevno 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 dnevno v primerjavi s placebom 1,14-krat (95 % IZ: 0,61–2,12) večje. Pogostnost srčne kapi je bila z 200 mg celekoksiba dvakrat dnevno 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 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 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  $209 \pm 37$  mg/dan za celekoksib,  $2.045 \pm 246$  za ibuprofen in  $852 \pm 103$  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**

<b>Analiza populacije z namenom zdravljenja (populacija ZNZ, do vključno 30. meseca)</b>			
	<b>celekoksib 100–200 mg 2-krat/dan</b>	<b>ibuprofen 600–800 mg 3-krat/dan</b>	<b>naproksen 375–500 mg 2-krat/dan</b>
n	8.072	8.040	7.969
Preskušanci z dogodki	188 (2,3 %)	218 (2,7 %)	201 (2,5 %)
Parna primerjava	<b>celekoksib v primerjavi z naproksenom</b>	<b>celekoksib v primerjavi z ibuprofenom</b>	<b>ibuprofen v primerjavi z naproksenom</b>
RO (95 % IZ)	0,93 (0,76; 1,13)	0,86 (0,70; 1,04)	1,08 (0,89; 1,31)
<b>Analiza populacije spremenjene z namenom zdravljenja (populacija sZNZ, na zdravljenju do vključno 43. meseca)</b>			
	<b>celekoksib 100–200 mg</b>	<b>ibuprofen 600–800 mg</b>	<b>naproksen 375–500 mg</b>



1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

	2-krat/dan	3-krat/dan	2-krat/dan
n	8.030	7.990	7.933
Preskušanci z dogodki	134 (1,7 %)	155 (1,9 %)	144 (1,8 %)
Parna primerjava	<b>celekoksib v primerjavi z naproksenom</b>	<b>celekoksib v primerjavi z ibuprofenom</b>	<b>ibuprofen v primerjavi z naproksenom</b>
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 do 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 koncentracijah v plazmi je vezava na beljakovine v plazmi približno 97-odstotna; zdravilo se ne veže prednostno na eritrocite.

### Biotransformacija

Celekoksib se presnavlja pretežno s citokromom P450 2C9. V človeški plazmi so ugotovili tri presnovke, ki pa niso aktivni zaviralci izoencimov 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, npr. pri tistih s homozigotnostjo za polimorfizem CYP2C9\*3.

V farmakokinetični študiji celekoksiba 200 mg enkrat dnevno 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<sub>0–24</sub> pa 7-krat tolikšna kot pri drugih genotipih. V treh ločenih študijah posamičnih odmerkov, ki so zajele 5 preiskovancev, genotipiziranih kot CYP2C9\*3/\*3, je bila AUC<sub>0–24</sub> 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 %.

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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.

#### 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.

#### Okvara ledvic

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.

#### Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter je bila  $C_{max}$  celekoksiba v povprečju za 53 % večja, AUC pa za 26 % večja kot pri preiskovancih 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 najboljše 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 s hudo okvaro jeter (albumin v serumu < 25 g/l) ni bilo in pri teh bolnikih je celekoksib kontraindiciran.

### **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  $\geq 150$  mg/kg/dan (približno 2-kratnik izpostavljenosti pri ljudeh pri odmerjanju 200 mg dvakrat na dan na osnovi vrednosti AUC<sub>0-24</sub>) 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  $\geq 30$  mg/kg/dan (približno 6-kratnik izpostavljenosti pri ljudeh pri odmerjanju 200 mg dvakrat na dan na osnovi vrednosti AUC<sub>0-24</sub>) 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 ugnezditevijo 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 opažali toksične učinke pri mladičih.

V dveletni študiji toksičnosti so pri podganjih samcih ob velikih odmerkih opažali več neadrenalne tromboze.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

SmPCPIL151267_2	08.06.2020 – Updated: 05.01.2021	Page 18 of 20
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

## 6.1 Seznam pomožnih snovi

### 100 mg kapsule, trde

#### *Vsebina kapsule:*

laktoza monohidrat

povidon K30

premreženi natrijev karmelozat

natrijev lavrilsulfat

magnezijev stearat

#### *Ovojnica kapsule:*

želatina

titanov dioksid (E171)

### 200 mg kapsule, trde

#### *Vsebina kapsule:*

laktoza monohidrat

povidon K30

premreženi natrijev karmelozat

natrijev lavrilsulfat

magnezijev stearat

#### *Ovojnica kapsule:*

želatina

titanov dioksid (E171)

rumeni železov oksid (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

Aclexa 100 mg in 200 mg trde kapsule:

Pretisni omot (PVC/aluminij): 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 in 100 trdih kapsul v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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

H/14/00110/001-016

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21. 1. 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 24. 5. 2019

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

13. 8. 2020