

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CELEBREX 100 mg, tvrdé tobolky

CELEBREX 200 mg, tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje celecoxibum 100 mg nebo 200 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

jedna 100mg tobolka obsahuje 149,7 mg, 200mg tobolka 49,8 mg monohydrátu laktosy; viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdé tobolky

Celebrex 100 mg: bílé neprůhledné tobolky se dvěma modrými proužky s číslem 7767 a s číslem 100.

Celebrex 200 mg: bílé neprůhledné tobolky se dvěma zlatými proužky s číslem 7767 a s číslem 200.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek Celebrex je určen k symptomatické terapii osteoartrózy, revmatoidní artritidy a ankylozující spondylitidy u dospělých.

Rozhodnutí předepisovat selektivní inhibitor cyklooxygenázy-2 (COX-2) musí vycházet z posouzení celkového rizika u každého jednotlivého pacienta (viz body 4.3 a 4.4).

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Kardiovaskulární (KV) rizika při podávání celecoxibu se mohou zvyšovat s dávkou a délkou expozice, je proto nutno použít nejkratší možnou dobu léčby a nejnižší účinnou denní dávku. Potřebu symptomatické léčby a odpověď pacienta na léčbu je nutno pravidelně vyhodnocovat, zvláště u pacientů s osteoartrózou (viz body 4.3, 4.4, 4.8 a 5.1).

Osteoartróza

Obvyklá doporučená denní dávka je 200 mg, užitá 1x denně nebo rozdělená do dvou dílčích dávek. U některých pacientů, u nichž není dosaženo dostatečné úlevy od symptomů, je možné pro zvýšení účinnosti užít zvýšenou dávku 200 mg 2x denně. Neprojeví-li se zvýšení terapeutického účinku po 2 týdnech podávání přípravku, je třeba zvážit jiné možnosti léčby.

Revmatoidní artritida

Doporučená počáteční denní dávka je 200 mg, rozdělená do dvou dílčích dávek. Tuto dávku je

později možné zvýšit na 200 mg 2x denně. Neprojevili-li se zvýšení terapeutického účinku po 2 týdnech podávání přípravku, je třeba zvážit jiné možnosti léčby.

Ankylozující spondylitida

Doporučená denní dávka je 200 mg, užitá 1x denně nebo rozdělená do dvou dílčích dávek. U některých pacientů, u nichž není dosaženo dostatečné úlevy od symptomů, je možné pro zvýšení účinnosti užít zvýšenou dávku 400 mg, užitou 1x denně nebo rozdělenou do dvou dílčích dávek. Neprojevili-li se zvýšení terapeutického účinku po 2 týdnech podávání přípravku, je třeba zvážit jiné možnosti léčby.

Maximální doporučená denní dávka je u všech indikací 400 mg.

Zvláštní populace pacientů

Starší pacienti

Stejně jako u dospělých pacientů mladšího věku, nejdříve se užívá 200 mg denně. Tuto dávku je možné později podle potřeby zvýšit na 200 mg 2x denně. Zvláštní pozornost je nutno věnovat starším pacientům s hmotností menší než 50 kg (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Celecoxib není určen pro podávání dětem.

Slabí metabolizéři CYP2C9

Pacientům, kteří jsou nebo by mohli být slabými metabolizéry CYP2C9 na základě stanovení genotypu nebo dřívějších zkušeností s jinými CYP2C9 substráty, je třeba podávat celecoxib s opatrností, protože u nich existuje zvýšené riziko vzniku nežádoucích účinků závislých na dávce. Je vhodné zvážit snížení dávky na polovinu nejnižší doporučené dávky (viz bod 5.2).

Pacienti se zhoršenou funkcí jater

U nemocných s jaterní nedostatečností středního stupně (sérový albumin 25-35 g/l) by měla být léčba zahájena polovinou doporučené denní dávky. Klinické zkušenosti jsou omezeny na nemocné s cirhózou (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin

Protože jsou zatím omezené zkušenosti s podáváním celecoxibu nemocných s nedostatečností ledvin mírného nebo středního stupně, měli by být tyto nemocní léčeni s obezřetností (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Přípravek Celebrex lze užívat s jídlem i bez jídla. U pacientů, kteří mají obtíže spolknout tobolku, se může obsah tobolky smíchat s jablečnou šťávou, rýžovou kaší, jogurtem či rozmačkaným banánem. V tom případě musí být pečlivě veškerý obsah tobolky vsypán na čajovou lžičku s jablečnou šťávou, rýžovou kaší, jogurtem či rozmačkaným banánem. Po podání je nutno zapít asi 240 ml vody. Obsah tobolky smíchaný s jablečnou šťávou, rýžovou kaší či jogurtem je použitelný dalších 6 hodin při uchování v chladničce (2-8 °C) nebo při uchování při teplotě do 25 °C. Obsah tobolky smíchaný s rozmačkaným banánem je použitelný dalších 6 hodin pouze při uchování při teplotě do 25 °C, nelze jej uchovávat v chladničce.

Vysypaný obsah tobolky nežvýkejte ani nedrťte.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Známa přecitlivělost na sulfonamidy.

Pacienti s aktivním peptickým vředem nebo krvácením ze zažívacího traktu (GI).

Pacienti, u nichž se po užití kyseliny acetylsalicylové (aspirin) nebo jiných nesteroidních protizánětlivých léků (NSA), včetně inhibitorů COX-2, objevil bronchospasmus, akutní zánět nosní sliznice, nosní polypy, angioneurotický edém, kopřivka nebo jiné reakce z přecitlivělosti.

Užití během těhotenství a u žen, které mohou otěhotnět, pokud neužívají účinnou antikoncepci (viz bod 4.6). Studie na dvou živočišných druzích prokázaly, že celecoxib působí u těchto druhů malformace (viz body 4.6 a 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo, nelze jej však vyloučit.

Užití během kojení (viz body 4.6 a 5.3).

Pacienti se závažnou dysfunkcí jater (hladina albuminu v séru <25 g/l nebo Child-Pugh skóre ≥10).

Pacienti se stanovenou hodnotou clearance kreatininu <30 ml/min.

Pacienti se zánětlivým střevním onemocněním.

Pacienti s městnavým srdečním selháním (NYHA II-IV).

Pacienti s prokázanou ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních arterií a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Gastrointestinální účinky

U pacientů léčených celecoxibem se vyskytly komplikace v horní a dolní části gastrointestinálního traktu (perforace, vředy nebo krvácení), z nichž některé byly fatální. Opatrnost se doporučuje při léčbě pacientů s významným rizikem rozvoje gastrointestinálních komplikací při podávání NSA - u starších osob, u pacientů užívajících současně jiná nesteroidní antirevmatika nebo kyselinu acetylsalicylovou nebo glukokortikoidy, u pacientů užívajících alkohol, případně u pacientů s anamnézou onemocnění gastrointestinálního traktu, jako jsou ulcerace nebo gastrointestinální krvácení.

Existuje další zvýšení rizika gastrointestinálních nežádoucích účinků (vzniku gastrointestinálních ulcerací nebo jiných gastrointestinálních komplikací), pokud je celecoxib užíván současně s kyselinou acetylsalicylovou (i při nízkých dávkách).

V dlouhodobých studiích nebyl prokázán významný rozdíl v bezpečnosti pro GIT mezi COX-2 inhibitory podávanými současně s kyselinou acetylsalicylovou a NSA, podávanými současně s kyselinou acetylsalicylovou (viz bod 5.1).

Souběžné podání NSA

Je nutné vyvarovat se souběžného užití celecoxibu a NSA neobsahující kyselinu acetylsalicylovou.

Kardiovaskulární účinky

V dlouhodobé studii kontrolované placebem se u pacientů se sporadickými adenomatózními polypy, kteří byli léčeni celecoxibem v dávkách 200 mg 2x denně a 400 mg 2x denně, objevil zvýšený počet závažných kardiovaskulárních (KV) příhod, zejména infarktu myokardu, v porovnání s placebem (viz bod 5.1).

Kardiovaskulární riziko léčby celecoxibem se může zvyšovat s dávkou a délkou léčby, proto je nutné

užívat nejnižší účinnou denní dávku po nejkratší možné léčebné období. Relativní zvýšení tohoto rizika se zdá být podobné u pacientů se známým KV onemocněním (i bez něj) nebo s KV rizikovými faktory (i bez nich). U pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním či KV rizikovými faktory však může existovat vyšší riziko z hlediska absolutní incidence vzhledem k vyšší četnosti výchozích hodnot. Potřebu symptomatické léčby a odpověď pacienta na léčbu je třeba pravidelně vyhodnocovat, zvláště u pacientů s osteoartrózou (viz body 4.2, 4.3, 4.8 a 5.1).

Pacienty s významnými rizikovými faktory pro vznik kardiovaskulárních příhod (např. hypertenze, hyperlipidémie, diabetes mellitus, kouření) je možné léčit celekoxibem pouze po pečlivém uvážení (viz bod 5.1).

Vzhledem k absenci účinku na funkci destiček nepředstavují selektivní inhibitory COX-2 náhradu kyseliny acetylsalicylové při profylaxi kardiovaskulární tromboembolické choroby. Proto nesmí být antiagregační léčba přerušena (viz bod 5.1).

Zadržování tekutin a otoky

Stejně jako u jiných léčivých přípravků, které inhibují syntézu prostaglandinů, bylo u pacientů užívajících celekoxib pozorováno zadržování tekutiny a otoky. Z tohoto důvodu by měl být celekoxib podáván s opatrností u pacientů s anamézou srdečního selhání, dysfunkce levé komory srdeční nebo hypertenze, a dále u pacientů s již přítomným otokem z jakéhokoliv jiného důvodu, jelikož inhibice prostaglandinů může vést ke zhoršení funkce ledvin a k zadržování tekutiny. Rovněž je nutno postupovat opatrně u pacientů léčených diuretiky nebo s jiným rizikem hypovolemie.

Hypertenze

Podobně jako všechna NSA může celekoxib způsobit vznik hypertenze nebo zhoršení preexistující hypertenze, které mohou přispět ke zvýšené incidenci kardiovaskulárních příhod. Proto je nutné při zahájení a v průběhu léčby celekoxibem sledovat krevní tlak.

Účinky na játra a ledviny

Zhoršení funkce ledvin a jater a zejména dysfunkce srdce jsou pravděpodobnější u starších pacientů, kteří by tudíž měli být pod řádným lékařským dohledem.

NSA, včetně celekoxibu mohou způsobit renální toxicitu. Data z klinických studií ukazují, že celekoxib má podobný vliv na renální funkce jako NSA. Nejvyššímu riziku renální toxicity jsou vystaveni pacienti se zhoršenou funkcí ledvin, srdečním selháním, dysfunkcí jater, pacienti užívající diuretika, ACE inhibitory, antagonisty receptoru pro angiotensin II a dále starší pacienti (viz bod 4.5). Tyto pacienti je nutné během léčby celekoxibem monitorovat.

Po užití celekoxibu bylo hlášeno několik případů závažných jaterních reakcí, včetně fulminantní hepatitidy (z nichž některé byly fatální), jaterní nekrózy a selhání jater (z nichž některé byly fatální nebo vyžadovaly transplantaci jater). Podle hlášení, která uváděla i dobu vzniku nežádoucího účinku, se většina závažných jaterních nežádoucích účinků objevila během 1 měsíce od zahájení léčby celekoxibem (viz bod 4.8).

Jestliže během léčby dojde u pacienta ke zhoršení kterýchkoliv funkcí orgánových systémů popsaných výše, musejí být přijata vhodná opatření a mělo by se zvážit ukončení léčby celekoxibem.

Inhibice CYP2D6

Celekoxib inhibuje CYP2D6. I když se nejedná o silný inhibitor tohoto enzymu, u individuálně dávkovaných léčivých přípravků, které se metabolizují prostřednictvím CYP2D6, může být nutné snížit dávku (viz bod 4.5).

Slabí metabolizéři CYP2D6

U pacientů se známým pomalým metabolismem CYP2D6 by se mělo postupovat opatrně (viz bod

5.2).

Kožní a celkové reakce z přecitlivělosti

V souvislosti s užitím celekoxibu byly velmi vzácně hlášeny závažné kožní reakce, včetně exfoliativní dermatitidy, Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (viz bod 4.8), z nichž některé byly fatální. Nejvyššímu riziku těchto reakcí jsou pacienti vystaveni v časně fázi terapie, nástup těchto reakcí se objevil ve většině případů během prvního měsíce léčby. U pacientů užívajících celekoxib byly hlášeny závažné reakce z přecitlivělosti (zahrnující anafylaxi, angioedém a lékovou vyrážku s eosinofilií a systémovými symptomy (DRESS) nebo syndrom hypersensitivity) (viz bod 4.8). U pacientů s anamnézou alergie na sulfonamidy nebo na jiné přípravky může být zvýšené riziko závažných kožních reakcí nebo reakcí z přecitlivělosti (viz bod 4.3). Celekoxib musí být vysazen při prvním výskytu kožní vyrážky, slizničních lézí nebo jakémkoliv příznaku přecitlivělosti.

Obecné

Celekoxib může maskovat horečku a další známky zánětu.

Užití s perorálními antikoagulancii

U pacientů současně léčených warfarinem byly hlášeny závažné příhody krvácení, některé z nich byly fatální. Při souběžné léčbě byl hlášen zvýšený protrombinový čas (INR). Proto při kombinaci celekoxibu s warfarinem nebo jinými perorálními antikoagulancii kumarinového typu, zvláště po zahájení či změně dávkování celekoxibu by měli být pacienti pečlivě sledováni (viz bod 4.5). Souběžné užívání antikoagulancií s NSA může zvýšit riziko krvácení. Opatrnost je nutná při kombinaci celekoxibu s warfarinem nebo jinými perorálními antikoagulancii, včetně nových perorálních antikoagulancií (např. apixaban, dabigatran a rivaroxaban).

Pomocné látky

Tobolky přípravku Celebrex 100 mg a 200 mg obsahují laktózu (149,7 mg, resp. 49,8 mg). Tento přípravek by neměli užívat pacienti se vzácně se vyskytujícími dědičnými obtížemi jako je nesnášenlivost galaktózy, deficeience laktázy a porucha vstřebávání glukózy - galaktózy.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Antikoagulancia

Antikoagulační aktivita by měla být sledována zejména během prvních několika dnů po zahájení léčby nebo po změně dávkování celekoxibu u pacientů užívajících warfarin nebo jiná antikoagulancia, jelikož u těchto pacientů je zvýšené riziko krvácení. Z tohoto důvodu by měl být u pacientů užívajících perorální antikoagulancia pečlivě sledován INR pro protrombinový čas, zejména během prvních několika dnů po zahájení léčby celekoxibem nebo po změně jeho dávkování (viz bod 4.4). Byly hlášeny příhody krvácení ve spojení s prodloužením protrombinového času, převážně u starších pacientů, u pacientů užívajících celekoxib současně s warfarinem, přičemž některé z těchto příhod byly fatální.

Antihypertenziva

NSA mohou zeslabovat účinek diuretik a antihypertenziv, včetně ACE inhibitorů, antagonistů receptoru pro angiotensin II a beta-blokátorů. Obdobně jako u NSA se může u starších hypovolemických pacientů (včetně pacientů léčených diuretiky), nebo u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin, zvyšovat riziko vzniku akutní renální nedostatečnosti, včetně akutního selhání ledvin, a to jsou-li ACE inhibitory, antagonisté receptoru pro angiotensin II a/nebo diuretika kombinovány s NSA, včetně celekoxibu (viz bod 4.4). Proto je nutné tuto kombinaci podávat s opatrností, zvláště u starších pacientů. Pacienti musí být dostatečně hydratováni a renální funkce je třeba monitorovat po zahájení souběžné terapie a dále v pravidelných intervalech. Po vysazení léčby NSA obvykle dojde

k návratu do stavu před léčbou.

Ve 28denní klinické studii u pacientů s hypertenzí I. a II. stupně kontrolovanou lisinoprilem se podání celekoxibu v dávce 200 mg 2x denně neprojevilo v klinicky významném nárůstu průměrného denního systolického nebo diastolického krevního tlaku, v porovnání s placebem. Krevní tlak byl měřen 24 hodin ambulantně. Ve skupině nemocných, léčených celekoxibem v dávce 200 mg 2x denně bylo v den poslední kontroly u lékaře klasifikováno 48 % jako nereagující na léčbu lisinoprilem, (diastolický krevní tlak měřený manžetou >90 mmHg nebo diastolický krevní tlak měřený manžetou zvýšený o >10 % v porovnání s výchozími hodnotami). Naproti tomu ve skupině nemocných léčených placebem bylo v den poslední návštěvy u lékaře klasifikováno jako nereagující na léčbu lisinoprilem 27 % nemocných, tento rozdíl mezi skupinou léčenou celekoxibem a placebem je statisticky významný.

Cyklosporin a takrolimus

Současné podávání NSA a cyklosporinu nebo takrolimu by mohlo zvyšovat nefrotoxický účinek cyklosporinu nebo takrolimu. Pokud je celekoxib užíván v kombinaci s těmito léčivými přípravky, je nutné monitorovat renální funkce.

Kyselina acetylsalicylová

Celekoxib může být užit s nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové, ale není náhradou kyseliny acetylsalicylové v KV profylaxi. Předložené studie ukázaly, že, stejně jako u ostatních NSA, je riziko ulcerací v zažívacím ústrojí či jiných komplikací v zažívacím ústrojí zvýšené při současném užívání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové v porovnání s užíváním samotného celekoxibu (viz bod 5.1).

Farmakokinetické interakce

Účinek celekoxibu na jiné léčivé přípravky

CYP2D6 Inhibice

Celekoxib je inhibítor CYP2D6. Plazmatické koncentrace léčivých přípravků, které jsou substráty tohoto enzymu, mohou být zvýšeny při současném podávání celekoxibu. Příkladem léčivých přípravků, které jsou metabolizovány CYP2D6, jsou antidepresiva (tricyklická a SSRI), neuroleptika, antiarytmika a podobně. Dávka individuálně dávkovaných substrátů CYP2D6 může vyžadovat redukci po zahájení léčby celekoxibem nebo zvýšení, pokud byla léčba celekoxibem ukončena.

Současné podávání celekoxibu 200 mg dvakrát denně vyústilo ve zvýšení systémové expozice (AUC₀₋₁₂) dextromethorfanu (2,6násobné) a systémové expozice (AUC) metoprololu (1,5násobné) –substráty CYP2D6. Tato zvýšení způsobuje inhibice CYP2D6 celekoxibem při metabolismu substrátů CYP2D6..

CYP2C19 inhibice

In vitro studie prokázaly jistý potenciál celekoxibu inhibovat metabolismus katalyzovaný CYP2C19. Klinický význam těchto *in vitro* nálezů je nejasný. Příkladem léčivých přípravků metabolizovaných prostřednictvím CYP2C19 jsou diazepam, citalopram a imipramin.

Methotrexát

U nemocných s revmatoidní artritidou neměl celekoxib statisticky významný účinek na farmakokinetiku (plazmatická nebo renální clearance) methotrexátu (v revmatologických dávkách). Při současném podávání těchto léčivých přípravků je však nutné zvážit adekvátní monitorování toxicity související s methotrexátem.

Lithium

U zdravých dobrovolníků způsobilo současné podávání celekoxibu 200 mg dvakrát denně se 450 mg

lithia dvakrát denně střední nárůst C_{\max} lithia o 16 % a AUC lithia o 18 %. Nemocní léčení lithiem by proto měli být pečlivě monitorováni při zahájení nebo ukončení podávání celekoxibu.

Perorální kontraceptiva

V interakční studii nevykázal celekoxib klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku perorálních kontraceptiv (1 mg norethisteronu/35 mikrogramů ethinylestradiolu).

Glibenklamid/tolbutamid

Celekoxib nemá klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku tolbutamidu (substrát CYP2C9) nebo glibenklamidu.

Vliv jiných léčivých přípravků na celekoxib

Slabí metabolizéři CYP2C9

U jedinců, kteří jsou slabými metabolizéry CYP2C9 a vykazují zvýšenou systémovou expozici celekoxibu, může mít souběžná léčba inhibitory CYP2C9, jako je flukonazol, za následek další zvýšení expozice celekoxibu. Této kombinaci je nutné se u slabých metabolizérů vyvarovat (viz bod 4.2 a 5.2).

Inhibitoři CYP2C9 a induktori

Protože je celekoxib převážně metabolizován CYP2C9, měl by být užit v poloviční než doporučené dávce u nemocných užívajících též flukonazol. Současné užití celekoxibu (v jediné dávce 200 mg) a silného inhibitoru CYP2C9, flukonazolu (200 mg jednou denně) způsobilo střední zvýšení C_{\max} celekoxibu o 60 % a zvýšení AUC o 130 %. Současné užití induktorů CYP2C9, jako jsou rifampicin, karbamazepin a barbituráty, může plazmatické koncentrace celekoxibu snižovat.

Ketokonazol a antacida

U ketokonazolu nebo antacid nebylo ovlivnění farmakokinetiky celekoxibu pozorováno.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech (potkan a králík) prokázaly reprodukční toxicitu, včetně malformací (viz body 4.3 a 5.3). Inhibice syntézy prostaglandinů může mít negativní vliv na těhotenství. Výsledky epidemiologických studií naznačují, že po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů v raných fázích těhotenství existuje zvýšené riziko spontánního potratu. Potenciální riziko pro člověka není známo, nelze ho však vyloučit. Stejně jako jiné léčivé přípravky inhibující syntézu prostaglandinů, může celekoxib, je-li užíván ve třetím trimestru, způsobit děložní inerci a předčasný uzávěr ductus arteriosus. Celekoxib je kontraindikován v těhotenství a u žen, které mohou otěhotnět (viz body 4.3 a 4.4). Pokud žena otěhotní během léčby, podávání přípravku musí být ukončeno.

Pokud jsou NSA použity během druhého nebo třetího trimestru těhotenství, mohou způsobit renální dysfunkci plodu, což může vést k redukci množství plodové vody a v závažných případech k výskytu oligohydramnionu. Takové účinky se mohou objevit krátce po zahájení léčby a jsou obvykle reverzibilní. Množství plodové vody je nutno u těhotných žen léčených celekoxibem důsledně sledovat.

Kojení

Celekoxib přechází do mléka kojících potkanů v koncentracích srovnatelných s plazmatickými. Podání celekoxibu malému množství kojících žen prokázalo velmi nízký přestup celekoxibu do

mateřského mléka. Ženy užívající celecoxib nesmí kojit.

Fertilita

Ve shodě s mechanismem účinku, může vést užití NSA včetně celecoxibu ke zpoždění nebo zabránění ruptury ovariálních folikulů, což může mít u některých žen za následek reverzibilní infertilitu.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nemocní, kteří během užívání celecoxibu pociťují mráčky, závrať nebo spavost, by se měli zdržet řízení motorových vozidel a obsluhy strojů.

4.8. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a seřazeny podle četnosti v **tabulce 1**; údaje byly získány z následujících zdrojů:

- Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s osteoartrózou a revmatoidní artritidou s četností vyšší než 0,01% a vyšší než nežádoucí účinky placebo ve 12 klinických studiích kontrolovaných placebem a/nebo aktivní látkou, v délce až 12 týdnů a denních dávkách celecoxibu od 100 mg do 800 mg. V dalších studiích užívajících neselektivní NSAID komparátory bylo léčeno přibližně 7400 pacientů celecoxibem v denních dávkách až 800 mg, včetně přibližně 2300 pacientů léčených 1 rok i déle. Nežádoucí účinky pozorované u celecoxibu v těchto dalších studiích byly konzistentní s nežádoucími účinky pozorovanými v klinických hodnoceních pacientů s osteoartrózou a revmatoidní artritidou a uvedenými v **tabulce 1**.
- Nežádoucí účinky hlášené s četností vyšší než u placebo u subjektů léčených celecoxibem v dávce 400 mg denně v dlouhodobé studii prevence polypů v délce 3 let (Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) a Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PreSAP) studie; viz bod 5.1, Kardiovaskulární bezpečnost – dlouhodobé studie zahrnující pacienty se sporadickými adenomatózními polypy).
- Nežádoucí účinky z poregistračního sledování hlášené spontánně během období, kdy bylo léčeno celecoxibem více než 70 mil. pacientů (různé dávky, délka léčby, indikace). Přestože se jedná o nežádoucí účinky ze sledování po uvedení na trh, pro odhad frekvence bylo přihlédnuto k údajům z klinických studií. Tyto frekvence jsou založené na metaanalýze údajů z dílčích studií s více než 38102 pacienty.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky ze studií s celecoxibem a poregistračního sledování (MedDRA termíny)^{1,2}

Třídy orgánových systémů	Četnost nežádoucích účinků					
	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10,000 až <1/1000)	Velmi vzácné (<1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace		Sinusitida, infekce horních cest dýchacích, faryngitida, infekce močového ústrojí				
Poruchy krve a lymfatického systému			Anémie	Leukopenie, trombocytopenie	Pancytopenie ⁴	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita			Anafylaktický šok ⁴ , anafylaktické reakce ⁴	

	Četnost nežádoucích účinků					
Třídy orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10,000 až <1/1000)	Velmi vzácné (<1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy metabolismu a výživy			Hyperkalemie			
Psychiatrické poruchy		Nespavost	Úzkost, deprese, únava	Stavy zmatenosti, halucinace ⁴		
Poruchy nervového systému		Závratě, hypertonie, bolest hlavy ⁴	Cévní mozková příhoda ⁴ , parestézie, somnolence	Ataxie, poruchy chuti	Intrakraniální krvácení (včetně fatálního intrakraniálního krvácení) ⁴ , aseptická meningitida ⁴ , epilepsie (včetně zhoršení epilepsie) ⁴ , ageuzie ⁴ , anosmie ⁴	
Poruchy oka			Zastřené vidění, konjunktivitida ⁴	Oční krvácení ⁴	Retinální arteriální nebo žilní okluze ⁴	
Poruchy ucha a labyrintu			Tinnitus, hypoakuzie ¹			
Srdeční poruchy		Infarkt myokardu ¹	Srdeční selhání, palpitace, tachykardie	Arytmie ⁴		
Cévní poruchy	Hypertenze ¹ (včetně zhoršení hypertenze)			Plicní embolie ⁴ , zčervenání ⁴	Vaskulitida ⁴	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Rinitida, kašel, dyspnoe ¹	Bronchospazmus ⁴	Pneumonitida ⁴		
Gastrointestinální poruchy		Nauzea ⁴ , bolest břicha, průjem, dyspepsie, flatulence, zvracení ¹ , dysfagie ¹	Zácpa, gastritida, stomatitida, gastrointestinální zánět (včetně jeho zhoršení), říhání	Gastrointestinální krvácení ⁴ , ulcerace duodena, ulcerace žaludku, ulcerace jícnu, intestinální ulcerace, a rozsáhlá ulcerace tenkého a tlustého střeva; perforace střeva; esofagitida, meléna; pankreatitida, kolitida ⁴		

Třídy orgánových systémů	Četnost nežádoucích účinků					
	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10,000 až <1/1000)	Velmi vzácné (<1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy jater a žlučových cest			Abnormální funkce jater, zvýšení hodnot jaterních enzymů (včetně zvýšené SGOT (AST) a SGPT (ALT))	Hepatitida ⁴	Selhání jater ⁴ (někdy fatální nebo vyžadující transplantaci), fulminantní hepatitida ⁴ (někdy fatální), nekróza jater ⁴ , cholestáza ⁴ , cholestatická hepatitida ⁴ , žloutenka ⁴	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka, pruritus (včetně generalizovaného pruritu)	Kopřivka, ekchymóza ⁴	Angioedém ⁴ , alopecie, fotosensitivita	Exfoliativní dermatitida ⁴ , erythema multiforme ⁴ , Stevens-Johnsonův syndrom ⁴ , toxická epidermální nekrolýza ⁴ , léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) ⁴ , akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) ⁴ , bulózní dermatitida ⁴	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Arthralgie ⁴	Svalové spasmy (křeče dolní končetiny)		Myositida ⁴	
Poruchy ledvin a močových cest			Zvýšení hladiny kreatininu v krvi, zvýšení hladiny močoviny v krvi	Akutní selhání ledvin ⁴ , hyponatremie ⁴	Tubulointersticiální nefritida ⁴ , nefrotický syndrom ⁴ , glomerulonefritické minimální léze ⁴	
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů				Menstruační poruchy ⁴		Neplodnost u žen (snížení fertility u žen) ³
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Onemocnění podobající se chřipce, periferní otoky/zadržování tekutin	Otok obličeje, bolest na hrudi ⁴			
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Poranění (náhodné poranění)				

Četnost nežádoucích účinků						
Třídy orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10,000 až <1/1000)	Velmi vzácné (<1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
<p>¹ Nežádoucí účinky, hlášené ve studii prevence polypů u subjektů léčených celekoxibem 400 mg denně ve 2 klinických studiích v délce až 3 let (APC a PreSAP studie). Nežádoucí účinky vyjmenované výše u studií prevence polypů jsou pouze takové, které byly již dříve zaznamenány v peregistračním sledování, nebo se objevily častěji než ve studiích nemocných s osteoartrózou a revmatoidní artritidou.</p> <p>² Následující <i>dříve neznámé</i> nežádoucí účinky se objevily ve studii prevence polypů u subjektů léčených celekoxibem 400 mg denně ve 2 klinických studiích v délce až 3 let (APC a PreSAP studie): Časté: angina pectoris, syndrom dráždivého tračníku, nefrolitiáza, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, benigní hyperplázie prostaty, nárůst tělesné hmotnosti. Méně časté: Infekce <i>Helicobacter pylori</i>, herpes zoster, erysipelas, bronchopneumonie, zánět labyrintu, zánět dásní, lipom, zákal sklivce, krvácení do spojivek, hluboká žilní trombóza, dysfonie, krvácení hemoroidů, časté pohyby střev, vředy v ústech, alergická dermatitida, ganglion, nykturie, vaginální krvácení, napětí prsů, zlomeniny dolních končetin, zvýšení hladiny sodíku v krvi.</p> <p>³ Ženy plánující těhotenství byly ze všech studií vyloučeny, porovnávání frekvence v databázích klinických studií proto nebylo relevantní.</p> <p>⁴ Frekvence jsou založené na souhrnu údajů ze studií s více než 38102 pacienty.</p>						

Podle konečných (uznaných) výsledků APC a PreSAP studií u pacientů, kteří byli léčeni celekoxibem 400 mg denně po dobu 3 let (souhrnná data z obou studií; viz bod 5.1 pro výsledky individuálních studií), byla četnost výskytu infarktu myokardu o 7,6 případů na 1000 pacientů (méně časté) vyšší oproti placebo a nebyl pozorován zvýšený výskyt všech cévních mozkových příhod v porovnání s placebem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
 Šrobárova 48
 100 41 Praha 10
 Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Nejsou klinické zkušenosti s předávkováním. Jednotlivé dávky až do 1200 mg a opakované dávky až do 1200 mg 2x denně byly podávány zdravým dobrovolníkům po dobu 9 dnů bez klinicky významných nežádoucích účinků. V případě podezření na předávkování je namíště podpůrná léčebná péče, např. vyprázdnění žaludku, lékařský dohled a v případě potřeby symptomatická léčba. Vzhledem k silné vazbě na bílkoviny je nepravděpodobné, že by dialýza byla účinnou metodou k odstranění léčivého přípravku z organismu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva, NSAID, koxiby.
 ATC kód: MO1AH01.

Mechanismus účinku

Celekoxib je v terapeutickém rozmezí (200-400 mg denně) perorální selektivní inhibitor cyklooxygenázy-2 (COX-2). V tomto rozmezí dávek nebyla u zdravých dobrovolníků pozorována statisticky významná inhibice COX-1 (posuzovaná *ex vivo* jako inhibice tvorby thromboxanu B₂ - TxB₂).

Farmakodynamický účinek

Cyklooxygenáza je zodpovědná za tvorbu prostaglandinů. Byly identifikovány dvě izoformy COX-1 a COX-2. COX-2 je izoforma enzymu, která je produkována jako odpověď na zánětlivé podněty a předpokládá se, že je primárně zodpovědná za syntézu prostanoidních mediátorů bolesti, zánětu a horečky. COX-2 se účastní též ovulace, implantace zárodku a uzavírání ductus arteriosus, regulace renálních funkcí a funkcí centrálního nervového systému (vyvolání horečky, pocitování bolesti a kognitivní funkce). Může též hrát roli při hojení vředů. U lidí byla COX-2 izoforma identifikována ve tkáních okolo žaludečních vředů, ale její vztah k hojení vředů nebyl stanoven.

Rozdíl v protidestičkové aktivitě mezi některými NSAID inhibujícími COX-1 a selektivními inhibitory COX-2 může být klinicky významný u pacientů s rizikem tromboembolických reakcí. Selektivní inhibitory COX-2 omezují tvorbu systémového (a tudíž případně endoteliálního) prostacyklinu, aniž by byl tímto ovlivněn destičkový tromboxan.

Celecoxib je diaryl-substituovaný pyrazol, chemicky podobný jiným nearylaminovým sulfonamidům (thiazidy, furosemid), ale lišící se od arylaminových sulfonamidů (např. sulfamethoxizol a jiná sulfonamidová antibiotika).

Na dávce závislý účinek na tvorbu TxB₂ byl pozorován po vysokých dávkách celecoxibu. Nicméně u zdravých dobrovolníků v rámci malých studií s opakovanými dávkami 600 mg 2x denně (trojnásobek nejvyšší doporučené dávky) neměl celecoxib v porovnání s placebem efekt na agregaci krevních destiček a dobu krvácení.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bylo provedeno několik studií potvrzujících účinnost a bezpečnost přípravku v léčbě osteoartrózy, revmatoidní artritidy a ankylozující spondylitidy. Celecoxib byl hodnocen v léčbě zánětu a bolesti při osteoartróze kolene a kyčle na přibližně 4200 nemocných užívajících placebo nebo léčivou látku po dobu až 12 týdnů. Byl též hodnocen v léčbě zánětu a bolesti u revmatoidní artritidy na přibližně 2100 nemocných užívajících placebo nebo léčivou látku po dobu až 24 týdnů. Celecoxib byl hodnocen v symptomatické léčbě u ankylozující spondylitidy u 896 pacientů ve studiích s placebem a léčivou látkou, trvajících až 12 týdnů. Celecoxib v těchto studiích vykazoval při dávkách 100 mg 2x denně, 200 mg 1x denně, 200 mg 2x denně a 400 mg 1x denně významné zlepšení v oblasti bolesti, celkové aktivity onemocnění a funkce u ankylozující spondylitidy.

Bylo provedeno pět randomizovaných dvojité zaslepených kontrolovaných studií s endoskopií horní části GIT na přibližně 4500 pacientech bez počáteční přítomnosti vředu (dávka celecoxibu 50-400 mg 2x denně). V rámci endoskopických studií o délce 12 týdnů byl celecoxib (100-800 mg denně) spojen s významně nižším rizikem gastroduodenálních vředů v porovnání s naproxenem (1000 mg denně) a ibuprofenem (2400 mg denně). Údaje nebyly konzistentní v porovnání s diklofenakem (150 mg denně). V rámci dvou z těchto studií o délce 12 týdnů se procentuální část pacientů s endoskopickou gastroduodenální ulcerací významně nelišila mezi skupinami s placebem a celecoxibem v dávce 200 mg 2x denně a 400 mg 2x denně.

V prospektivní studii sledující dlouhodobou bezpečnost (délka trvání 6 až 15 měsíců, studie CLASS) dostávalo 5800 pacientů s osteoartrózou a 2200 pacientů s revmatoidní artritidou celecoxib v dávce 400 mg 2x denně (čtyřnásobná a dvojnásobná dávka, než jaká je doporučovaná pro pacienty s osteoartrózou, resp. s revmatoidní artritidou), ibuprofen 800 mg 3x denně nebo diklofenak 75 mg 2x denně (v obou případech se jedná o léčebné dávky). 22 procent pacientů zahrnutých do studie současně užívalo nízké dávky kyseliny acetylsalicylové (≤ 325 mg/den), primárně za účelem KV profylaxe. Co se týče primárního cílového parametru, a to komplikovaných vředů (definovaných jako gastrointestinální krvácení, perforace nebo obstrukce), nebyl zjištěn žádný významný rozdíl mezi celecoxibem a ibuprofenem či diklofenakem jednotlivě. Také v případě kombinované skupiny NSAID nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl z hlediska komplikovaných vředů (relativní

riziko 0,77; 95% interval spolehlivosti 0,41 – 1,46; vychází z celkové délky trvání studie). Co se týče kombinovaného cílového parametru, a to komplikovaných a symptomatických vředů, byl jejich výskyt ve skupině s celecoxibem v porovnání se skupinou s NSAID významně nižší, relativní riziko 0,66; 95% interval spolehlivosti 0,45 – 0,97; ovšem nikoliv ve skupině s celecoxibem v porovnání se skupinou s diklofenakem. U pacientů užívajících celecoxib a současně nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové se vyskytovalo 4x více komplikovaných vředů v porovnání s pacienty užívajícími pouze celecoxib. Výskyt klinicky významného poklesu hemoglobinu (>2 g/dl), potvrzený na základě opakovaného testování, byl významně nižší u pacientů s celecoxibem v porovnání se skupinou s NSAID, relativní riziko 0,29; 95% interval spolehlivosti 0,17 – 0,48. Tento významně nižší výskyt uvedené příhody byl zachován při užívání celecoxibu s či bez kyseliny acetylsalicylové.

V prospektivní randomizované 24-týdenní bezpečnostní studii u pacientů starších 60 let nebo s anamnézou gastroduodenálních vředů (vyjma pacientů užívajících ASA) byl procentní podíl pacientů se snížením hladiny hemoglobinu (≥ 2 g/dl) a/nebo hematokritu ($\geq 10\%$) potvrzeného nebo předpokládaného gastrointestinálního (GI) původu nižší u pacientů léčených celecoxibem 200 mg 2x denně (N=2238) v porovnání s pacienty léčenými diklofenakem SR v dávce 75 mg 2x denně spolu s omeprazolem 20 mg 1x denně (n=2246) (0,2% vs. 1,1% u potvrzeného GI původu, $p=0,004$; 0,4% vs. 2,4% u předpokládaného GI původu, $p=0,0001$). Výskyt klinicky manifestovaných gastrointestinálních komplikací, jako jsou perforace, obstrukce nebo krvácení, byl velmi nízký a bez rozdílu mezi léčenými skupinami (4-5 na skupinu).

Kardiovaskulární bezpečnost – dlouhodobé studie zahrnující subjekty se sporadickými adenomatózními polypy

Byly provedeny 2 studie zahrnující subjekty se sporadickými adenomatózními polypy, t.j. APC (Prevence adenomu celecoxibem) a PreSAP (Prevence spontánních adenomatózních polypů). Ve studii APC byl na dávce závislý nárůst kombinovaného cílového parametru KV úmrtí, infarktu myokardu, nebo cévní mozkové příhody (uznaný) s celecoxibem v porovnání s placebem během 3 let léčby. Studie PreSAP nevykázala statisticky významné zvýšení rizika pro stejný kombinovaný cílový parametr.

Ve studii APC bylo relativní riziko (RR) kombinovaného cílového parametru (uznaného) KV úmrtí, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody 3,4 (95% interval spolehlivosti 1,4-8,5) u dávky celecoxibu 400 mg 2x denně a 2,8 (95% interval spolehlivosti 1,1-7,2) u dávky celecoxibu 200 mg 2x denně, v porovnání s placebem. Kumulativní podíl tohoto kombinovaného cílového parametru po dobu 3 let byl 3 % (20/671 subjektů) resp. 2,5 % (17/685 subjektů) v porovnání s 0,9% (6/679 subjektů) u placeba. Nárůsty u obou skupin podle dávek celecoxibu v porovnání s placebem byly způsobené především zvýšenou četností infarktu myokardu.

Ve studii PreSAP bylo relativní riziko (RR) kombinovaného cílového parametru (uznaného) 1,2 (95% interval spolehlivosti 0,6-2,4) u dávky celecoxibu 400 mg 1x denně, v porovnání s placebem. Kumulativní podíly tohoto kombinovaného cílového parametru po dobu 3 let byly 2,3 % (21/933 subjektů) resp. 1,9 % (12/628 subjektů). Četnost infarktu myokardu (uznaná) byla 1 % (9/933 subjektů) u dávky celecoxibu 400 mg 1x denně a 0,6 % (4/628 subjektů) u placeba.

Údaje ze třetí dlouhodobé studie ADAPT (Studie prevence Alzheimerovy choroby) neprokázala významně zvýšené KV riziko celecoxibu v dávce 200 mg 2x denně v porovnání s placebem. Relativní riziko (RR) kombinovaného cílového parametru (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda) bylo 1,14 (95% interval spolehlivosti 0,61-2,15) u dávky celecoxibu 200 mg 2x denně. Četnost infarktu myokardu byla 1,1 % (8/717 subjektů) u dávky celecoxibu 200 mg 2x denně a 1,2 % (13/1070 subjektů) u placeba.

Prospektivní randomizované zhodnocení integrované bezpečnosti celecoxibu v porovnání s ibuprofenem nebo naproxenem (Prospective Randomised Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen - PRECISION)

Studie PRECISION je dvojité zaslepená studie kardiovaskulární bezpečnosti u pacientů s OA nebo RA s přítomným kardiovaskulárním onemocněním nebo jeho vysokým rizikem, která porovnávala celekoxib (200 mg – 400 mg denně) s naproxenem (750 mg -1 000 mg denně) a ibuprofenem (1 800 mg – 2 400 mg denně). Primárním cílovým parametrem, podle Antiplatelet Trialists Collaboration (APTC), byl nezávisle posuzovaný podíl kardiovaskulárních úmrtí (včetně úmrtí z důvodu hemoragie), infarktu myokardu bez fatálních následků nebo cévní mozkové příhody bez fatálních následků. Studie byla plánovaná s 80% zhodnocením noninferiority. Všem pacientům byl předepsaný esomeprazol (20 mg - 40 mg) z důvodu ochrany gastrointestinálního systému. Pacienti, kteří užívali nízké dávky kyseliny acetylsalicylové, mohli v této léčbě pokračovat, na začátku studie byla téměř polovina pacientů léčená i kyselinou acetylsalicylovou. Sekundární a terciální cílové parametry zahrnovaly kardiovaskulární, gastrointestinální a renální výsledky. Průměrná podaná dávka byla 209 ± 37 mg/den pro celekoxib, 2045 ± 246 mg/den pro ibuprofen a 852 ± 103 mg/den pro naproxen. Pokud jde o primární cílový parametr, celekoxib v porovnání buď s naproxenem nebo ibuprofenem splňoval všechny čtyři dopředu specifikované požadavky na noninferioritu, viz tabulka 2.

Ostatní nezávisle posuzované sekundární a terciální cílové parametry zahrnovaly kardiovaskulární, gastrointestinální a renální výsledky. Dodatečně ještě proběhla studie v trvání 4 měsíců zaměřená na účinky všech tří přípravků na krevní tlak měřený ambulantním sledováním.

Tabulka 2. Primární analýza kombinovaných cílových parametrů posouzená podle APTC

Analýza úmyslu léčit (Intent-To-Treat Analysis – ITT) až do měsíce 30			
	celekoxib 100 mg – 200 mg dvakrát denně	ibuprofen 600 mg - 800 mg třikrát denně	naproxen 375 mg – 500 mg dvakrát denně
n	8 072	8 040	7 969
Subjekty s událostmi	188 (2,3 %)	218 (2,7 %)	201 (2,5 %)
Párované porovnání	celekoxib vs. naproxen	celekoxib vs. ibuprofen	ibuprofen vs. naproxen
HR (95% CI)	0,93 (0,76; 1,13)	0,86 (0,70; 1,04)	1,08 (0,89; 1,31)
Modifikovaná analýza úmyslu léčit (Modified Intent-To-Treat Analysis – mITT) až do měsíce 43			
	celekoxib 100 mg – 200 mg dvakrát denně	ibuprofen 600 mg - 800 mg třikrát denně	naproxen 375 mg – 500 mg dvakrát denně
n	8 030	7 990	7 933
Subjekty s událostmi	134 (1,7 %)	155 (1,9 %)	144 (1,8 %)
Párované porovnání	celekoxib vs. naproxen	celekoxib vs. ibuprofen	ibuprofen vs. naproxen
HR (95% CI)	0,90 (0,72; 1,14)	0,81 (0,64; 1,02)	1,12 (0,889; 1,40)

HR: poměr rizik (hazard ratio)

CI: interval spolehlivosti (confidence interval)

Výsledky byly číselně celkově podobné pro celekoxib a porovnávané skupiny v sekundárních a terciálních cílových parametrech. Celkově se neobjevila žádná neočekávaná bezpečnostní zjištění.

Studie PRECISION celkově naznačuje, že celekoxib v nejnižší schválené terapeutické dávce 100 mg dvakrát denně je noninferiorní v porovnání s ibuprofenem v rozmezí dávek 600 mg – 800 mg třikrát denně nebo naproxenem v rozmezí dávek 375 mg – 500 mg dvakrát denně s ohledem na kardiovaskulární nežádoucí účinky. Kardiovaskulární rizika třídy NSAID včetně koxibů jsou závislá

na dávce, proto výsledky pro celekoxib v dávce 200 mg denně není možné z pohledu kombinovaných kardiovaskulárních cílových parametrů extrapolovat na dávkovací režimy, které vyžadují vyšší dávky celekoxibu.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Celekoxib je dobře absorbován a dosahuje maximálních plazmatických koncentrací během 2-3 hodin. Podání s jídlem (s vysokým obsahem tuku) zpomaluje absorpci celekoxibu zhruba o 1 hodinu, což má za následek T_{max} asi 4 hodiny a zvýšení biologické dostupnosti asi o 20 %.

U zdravých dobrovolníků byla celková systémová expozice (AUC) celekoxibu rovnocenná, pokud byl celekoxib podáván jako neporušená tobolka nebo s obsahem tobolky vysypaným do jablečné šťávy. Nebyly zaznamenány žádné signifikantní změny v C_{max} , T_{max} nebo $T_{1/2}$ po podání vysypaného obsahu tobolky do jablečné šťávy.

Distribuce v organismu

Vazba na bílkoviny v plasmě činí při terapeutické plazmatické koncentraci zhruba 97 % a léčivý přípravek se preferenčně neváže na erythrocyty.

Biotransformace

Metabolismus celekoxibu je primárně zprostředkován cytochromem P450 2C9. V plasmě člověka byly identifikovány 3 metabolity, neaktivní jako inhibitory COX-1 nebo COX-2, tj. primární alkohol, příslušná karboxylová kyselina a její konjugát glukuronát.

Aktivita cytochromu P450 2C9 je snížena u jedinců s genetickým polymorfismem, který způsobuje sníženou aktivitu enzymů, jako homozygotní polymorfismus CYP2C9*3.

Ve farmakokinetické studii s celekoxibem v dávce 200 mg 2x denně se zdravými dobrovolníky, s genotypem buď CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, nebo CYP2C9*3/*3, byl medián C_{max} a AUC_{0-24} celekoxibu sedmý den u subjektů s genotypem CYP2C9*3/*3 v porovnání s ostatními genotypy přibližně 4násobný, resp. 7násobný. Ve třech samostatných studiích s jednou dávkou, zahrnující celkem 5 subjektů s genotypem CYP2C9*3/*3, se AUC_{0-24} po jedné dávce zvýšila přibližně 3násobně v porovnání s normálními metabolizátory. Odhaduje se, že četnost homozygotního genotypu *3/*3 je 0,3-1,0 % v různých etnických skupinách.

Pacientům, kteří jsou nebo by mohli být slabými metabolizátory CYP2C9 na základě dřívějších zkušeností s jinými CYP2C9 substráty, je třeba podávat celekoxib s opatrností (viz bod 4.2).

Nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly mezi staršími osobami černošské a bělošské populace v oblasti PK parametrů celekoxibu.

Plazmatická koncentrace celekoxibu je u starších žen (>65 let) zvýšena asi o 100 %.

U nemocných s mírným stupněm jaterní nedostatečnosti se objevil průměrný nárůst C_{max} celekoxibu o 53 % a AUC o 26 % v porovnání se subjekty s normální funkcí jater. Odpovídající hodnoty u nemocných se středním stupněm jaterní nedostatečnosti byly 41 %, resp. 146 %. Metabolická kapacita u nemocných s mírným až středním stupněm jaterního selhání nejlépe korelovala s jejich hodnotami albuminu. U nemocných se středním stupněm jaterní nedostatečnosti (sérový albumin 25-35 g/l) by měla být léčba zahájena s polovinou doporučené dávky. Studie nebyly prováděny u nemocných se závažnou jaterní nedostatečností (sérový albumin pod 25 g/l) a v této skupině nemocných je celekoxib kontraindikován.

Je jen málo zkušeností s celekoxibem u ledvinné nedostatečnosti. Farmakokinetika celekoxibu u nemocných s ledvinnou nedostatečností nebyla studována, nepředpokládá se však, že by u těchto nemocných byla výrazně změněna. Při léčbě nemocných s ledvinnou nedostatečností je tudíž nutná obezřetnost. Léčba u nemocných se závažnou ledvinnou nedostatečností je kontraindikována.

Eliminace z organismu

Celekoxib v převážné míře podléhá metabolismu, méně než 1 % podané látky se vylučuje v nezměněné formě močí. Interindividuální variabilita farmakokinetiky celekoxibu je přibližně desetinásobná. V rozsahu terapeutických dávek má celekoxib farmakokinetiku nezávislou na dávce a času. Eliminační poločas je 8-12 hodin. Ustálené plazmatické koncentrace je dosaženo po pěti dnech léčby.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V pokusech na zvířatech expozice celekoxibu ve stádiu časného embryonálního vývoje působila pre- a postimplantační ztráty. Tyto účinky lze předpokládat na základě inhibice syntézy prostaglandinů.

Celekoxib byl vylučován do mléka potkanů. V peri- a postnatálních studiích na potkanech byla pozorována toxicita pro mláďata.

Neklinická bezpečnostní data založená na konvenčních studiích toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a karcinogenity, neprokázala žádné zvláštní riziko pro člověka, s výjimkou rizik zmiňovaných v jiných bodech Souhrnu údajů o přípravku.

Celekoxib při perorálních dávkách ≥ 150 mg/kg/den (přibližně dvojnásobná expozice dávky u člověka při dávce 200 mg dvakrát denně, měřeno podle AUC_{0-24}) způsoboval zvýšení incidence vzácného případu poškození komorového septa a plodových změn, jako jsou splynutí žeber, srůst hrudní kosti či její deformaci u králíků, jimž byl celekoxib podáván po celou dobu organogeneze. Bylo pozorováno na dávce závislé zvýšení bráničních kýl u potkanů, kterým byla podávána perorální dávka celekoxibu ≥ 30 mg/kg/den (přibližně šestinásobná expozice dávky u člověka při dávce 200 mg dvakrát denně) po celou dobu organogeneze. Tyto účinky byly očekávány na základě inhibice syntézy prostaglandinů. U potkanů, expozice celekoxibu během časného embryonálního vývoje vyústily v preimplantační a postimplantační ztráty a snížené embryo-fetální přežití.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Tobolky 100 mg obsahují monohydrát laktosy, natrium-lauryl-sulfát, povidon 40, sodnou sůl kroskarmelosy a magnesium-stearát.

Plášť tobolek obsahuje želatinu, oxid titaničitý E 171.

Potisk tobolek - modrý inkoust - obsahuje: šelak, propylenglykol, roztok amoniaku 30%, indigokarmín (E 132).

Tobolky 200 mg obsahují monohydrát laktosy, natrium-lauryl-sulfát, povidon 40, sodnou sůl kroskarmelosy a magnesium-stearát.

Plášť tobolek obsahuje želatinu, oxid titaničitý E 171.

Potisk tobolek - zlatý inkoust - obsahuje: šelak, propylenglykol, roztok amoniaku 30%, žlutý oxid železitý (E 172), roztok amoniaku 30%, žlutý oxid železitý (E 172).

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky.

Doba použitelnosti po smíchání obsahu tobolky s jablečnou šťávou, rýžovou kaší či jogurtem byla prokázána na dobu 6 hodin při uchovávání při teplotě do 25 °C nebo při uchovávání v chladničce (2 – 8 °C).

Doba použitelnosti po smíchání obsahu tobolky s rozmačkaným banánem byla prokázána na dobu 6 hodin při uchovávání při teplotě do 25 °C, nelze uchovávat v chladničce.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5. Druh obalu a obsah balení

- 1) blistr (bezbarvý průhledný PVC/Al), krabička
- 2) blistr (bezbarvý průhledný PVC/Aclar/Al), krabička
- 3) blistr (bílý neprůhledný PVC/Al), krabička
- 4) blistr (bílý neprůhledný PVC/Aclar/Al), krabička

Balení obsahuje 10, 20, 30, 50, 60 a 100 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Celebrex 100 mg: 29/060/00-C

Celebrex 200 mg: 29/061/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 2. 2000

Datum posledního prodloužení: 7. 11. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

10.10.2018