

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Celecoxib Zentiva 100 mg tvrdé tobolky
Celecoxib Zentiva 200 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 100 mg nebo 200 mg celecoxibu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna 100mg tvrdá tobolka obsahuje 142,27 mg laktosy (jako 149,75 mg monohydrátu laktosy).

Jedna 200mg tvrdá tobolka obsahuje 47,26 mg laktosy (jako 49,75 mg monohydrátu laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Celecoxib Zentiva 100 mg:

Bílá neprůhledná tvrdá želatinová tobolka velikosti 1, tělo s černým potiskem 100, naplněná bílým až téměř bílým zrnitým práškem.

Celecoxib Zentiva 200 mg:

Neprůhledná tvrdá želatinová tobolka velikosti 1 s bílým tělem a žlutým víčkem, tělo s černým potiskem 200, naplněná bílým až téměř bílým zrnitým práškem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Přípravek Celecoxib Zentiva je určen k symptomatické terapii osteoartritidy, revmatoidní artritidy a ankylozující spondylitidy u dospělých pacientů.
- 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 se při podávání celecoxibu 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 osteoartridou (viz body 4.3, 4.4, 4.8 a 5.1).

Osteoartrida

Obvyklá doporučená denní dávka je 200 mg užitá jednou denně nebo rozdělená do dvou dílčích dávek. U některých pacientů, u nichž není dosaženo dostatečné úlevy od symptomů, je možné pro zvýšení účinnosti užit zvýšenou dávku 200 mg dvakrát denně. Neprojevili-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 v případě potřeby později možné zvýšit na 200 mg dvakrát denně. Neprojeví-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 jednou denně nebo rozdělená do dvou dílčích dávek. U některých pacientů, u nichž není dosaženo dostatečné úlevy od symptomů, je možné pro zvýšení účinnosti užit zvýšenou dávku 400 mg, užitou jednou denně nebo rozdělenou do dvou dílčích dávek. Neprojeví-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 skupiny pacientů

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Celecoxib není určen pro podávání dětem.

Slabí metabolizátoři CYP2C9

Pacientům, kteří jsou nebo by mohli být slabými metabolizátory 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).

Porucha funkce jater

U pacientů s prokázanou poruchou funkce jater středního stupně a hladinou sérového albuminu 25–35 g/l) má být léčba zahájena polovinou doporučené dávky. Klinické zkušenosti u takových pacientů jsou omezeny na pacienty s cirhózou (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Protože jsou zatím omezené zkušenosti s podáváním celecoxibu pacientům s poruchou funkce ledvin mírného nebo středního stupně, mají být tito pacienti léčeni s obezřetností (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Perorální podání

Tobolky přípravku Celecoxib Zentiva se polykají celé a zapíjejí se vodou. Tobolky se mohou užívat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Známá přecitlivělost na sulfonamidy.
- Aktivní peptický vřed nebo krvácení ze zažívacího traktu.
- Pacienti, u nichž se po užití kyseliny acetylsalicylové nebo jiných nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků (NSAID), včetně inhibitorů COX-2, objevilo astma, akutní rinitida, nosní polypy, angioneurotický edém, kopřivka nebo jiný typ alergické reakce.
- Užití během těhotenství a u žen, které mohou otěhotnět, pokud nepoužívají 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 známé, nelze jej však vyloučit.
- Kojení (viz body 4.6 a 5.3).

- Závažná dysfunkce jater (hladina albuminu v séru < 25 g/l nebo Child-Pugh skóre ≥10).
- Pacienti se stanovenou hodnotou clearance kreatininu < 30 ml/min.
- Zánětlivé střevní onemocnění.
- Městnavé srdeční selhání (NYHA II-IV).
- Prokázaná ischemická choroba srdeční, onemocnění periferních arterií a/nebo cerebrovaskulární onemocnění.

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 největším rizikem rozvoje gastrointestinálních komplikací při podávání NSAID - u starších pacientů, u pacientů užívajících současně jiné NSAID nebo protidestičkové léky (jako je kyselina acetylsalicylová) nebo glukokortikoidy, u pacientů požívajících alkohol nebo 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 inhibitory COX-2 podávanými současně s kyselinou acetylsalicylovou a NSAID podávanými současně s kyselinou acetylsalicylovou (viz bod 5.1).

Souběžné užívání NSAID

Je nutné vyvarovat se souběžného užití celecoxibu a NSAID neobsahujících 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 KV příhod, zejména infarktu myokardu, v porovnání s placebem (viz bod 5.1).

KV riziko léčby celecoxibem se může zvyšovat s dávkou a délkou léčby, proto je nutné užívat nejnížší účinnou denní dávku po nejkratší možné léčebné období. Dlouhodobé užívání NSAID, včetně inhibitorů COX-2, bylo spojeno se zvýšeným rizikem KV a trombotických nežádoucích účinků. Přesná míra rizika spojeného s jednorázovou dávkou ani přesná doba léčby spojená se zvýšeným rizikem nebyla stanovena. Potřebu symptomatické léčby a odpověď pacienta na léčbu je třeba pravidelně vyhodnocovat, zvláště u pacientů s osteoartritidou (viz body 4.2, 4.3, 4.8 a 5.1).

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

Vzhledem k absenci protidestičkového účinku nepředstavují selektivní inhibitory COX-2 náhradu kyseliny acetylsalicylové při profylaxi KV tromboembolických onemocnění. Proto nesmí být protidestičková léčba přerušena (viz bod 5.1).

Zadržování tekutin a otoky

Stejně jako v případě jiných léčivých přípravků, které inhibují syntézu prostaglandinů, bylo u pacientů užívajících celecoxib pozorováno zadržování tekutin a otoky. Z tohoto důvodu má být celecoxib podáván s opatrností u pacientů s anamnézou 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 tekutin. Rovněž je nutno postupovat opatrně u pacientů léčených diuretiky nebo s jiným rizikem hypovolémie.

Hypertenze

Podobně jako všechny NSAID může celecoxib způsobit vznik hypertenze nebo zhoršení preexistující hypertenze, které mohou přispět ke zvýšené incidenci KV příhod. Proto je nutné při zahájení a v průběhu léčby celecoxibem pečlivě sledovat krevní tlak.

Účinky na játra a ledviny

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

NSAID, včetně celekoxibu mohou způsobit renální toxicitu. Údaje z klinických studií ukazují, že celekoxib má podobný vliv na renální funkce jako NSAID. Nejvyššímu riziku renální toxicity jsou vystaveni pacienti s poruchou funkce ledvin, srdečním selháním, dysfunkcí jater, pacienti užívající diuretika, inhibitory ACE, antagonisty receptoru pro angiotensin II a dále starší pacienti (viz bod 4.5). Tyto pacienti je nutné během léčby celekoxibem pečlivě 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 má 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 metabolizátoři CYP2C9

U pacientů, o kterých je známo, že jsou slabými metabolizátory CYP2C9 se má postupovat opatrně (viz bod 5.2).

Kožní a systémové hypersenzitivní reakce

V souvislosti s užitím celekoxibu byly velmi vzácně hlášeny závažné kožní reakce, včetně exfoliativní dermatitidy, Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy, z nichž některé byly fatální (viz bod 4.8). Zdá se, že nejvyššímu riziku těchto reakcí jsou pacienti vystaveni v časně fázi terapie: k nástupu těchto reakcí dochází ve většině případů během prvního měsíce léčby. U pacientů užívajících celekoxib byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe, angioedému a polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) nebo syndromu přecitlivělosti) (viz bod 4.8). U pacientů s anamnézou alergie na sulfonamidy, nebo na jiné přípravky může být zvýšené riziko závažných kožních reakcí nebo hypersenzitivních reakcí (viz bod 4.3). Celekoxib musí být vysazen při prvním výskytu kožní vyrážky, slizničních lézí nebo jakékoli jiné známky hypersenzitivity.

Obecné

Celekoxib může maskovat horečku a další známky zánětu.

Užití s perorálně podávanými antikoagulancii

U pacientů se současnou léčbou warfarinem byly hlášeny závažné příhody krvácení, některé fatální. Při souběžné léčbě bylo hlášeno prodloužení protrombinového času (INR). Tento parametr má být proto u pacientů užívajících perorálně podávaná antikoagulancia typu warfarinu/kumarinu pečlivě sledován, a to zejména na počátku léčby celekoxibem nebo při změně jeho dávkování (viz bod 4.5). Současné užívání antikoagulancií a NSAID může zvyšovat riziko krvácení. Při kombinaci celekoxibu s warfarinem nebo jinými perorálními antikoagulancii, včetně nových antikoagulancií (např. apixaban, dabigatran a rivaroxaban), se má postupovat opatrně.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Antikoagulancia

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

Antihypertenziva

NSAID mohou zeslabovat účinek antihypertenziv jako jsou inhibitory ACE, antagonisté receptoru pro angiotensin II, diuretika a beta-blokátory. Obdobně jako u NSAID se může u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin (např. u dehydratovaných pacientů, pacientů užívajících diuretika nebo starších pacientů), zvyšovat riziko vzniku akutní renální nedostatečnosti, které je obvykle reverzibilní, a to jsou-li ACE inhibitory, antagonisté angiotensinu II a/nebo diuretika kombinovány s NSAID, včetně celecoxibu (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.

Ve 28denní klinické studii u pacientů s hypertenzí I. a II. stupně kontrolovanou lisinopilem se podání celecoxibu v dávce 200 mg 2× denně neprojevovalo v klinicky významném nárůstu průměrného denního systolického nebo diastolického krevního tlaku, v porovnání s placebem. Krevní tlak byl měřen 24 hodin ambulantně. Ve skupině pacientů léčených celecoxibem v dávce 200 mg 2× denně, bylo v den poslední kontroly u lékaře klasifikováno 48 % jako nereagující na léčbu lisinopilem (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 pacientů léčených placebem bylo v den poslední návštěvy u lékaře klasifikováno jako nereagující na léčbu lisinopilem 27 % pacientů. Tento rozdíl mezi skupinou léčenou celecoxibem a placebem je statisticky významný.

Cyklosporin a takrolimus

Současné podávání NSAID a cyklosporinu nebo takrolimu může zvyšovat nefrotoxický účinek cyklosporinu nebo takrolimu. Pokud je celecoxib užíván v kombinaci s těmito látkami, je nutné monitorovat renální funkce.

Kyselina acetylsalicylová

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

Farmakokinetické interakce

Účinek celecoxibu na jiné léčivé přípravky

Inhibice CYP2D6

Celecoxib je inhibitorem CYP2D6. Plazmatické koncentrace léčivých přípravků, které jsou substráty tohoto enzymu, mohou být zvýšeny při současném podávání celecoxibu. Příkladem léčivých přípravků, které jsou metabolizovány CYP2D6, jsou antidepressiva (tricyklická a SSRI), neuroleptika,

antiarytmika apod. Dávka individuálně dávkovaných substrátů CYP2D6 může vyžadovat snížení po zahájení léčby celekoxibem, nebo zvýšení, pokud byla léčba celekoxibem ukončena.

Současné podávání celekoxibu 200 mg dvakrát denně mělo za následek 2,6násobné a 1,5násobné zvýšení plazmatické koncentrace dextromethorfanu a metoprololu (substrátů CYP2D6). Tato zvýšení jsou důsledkem inhibice metabolismu substrátů celekoxibem.

Inhibice CYP2C19

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

Methotrexát

U pacientů s revmatoidní artritidou neměl celekoxib statisticky významný účinek na farmakokinetiku (plazmatická nebo renální clearance) methotrexátu (v revmatologických dávkách). Při současném podávání těchto látek 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 %. Pacienti léčení lithiem proto mají být pečlivě monitorováni při zahájení nebo ukončení podávání celekoxibu.

Perorální kontraceptiva

V interakční studii nebyly zjištěny žádné klinicky významné účinky celekoxibu na farmakokinetiku perorálních kontraceptiv (1 mg norethisteronu/35 µg ethinylestradiolu).

Glibenklamid/tolbutamid

Celekoxib klinicky významně neovlivňuje farmakokinetiku tolbutamidu (substrátu CYP2C9) či glibenklamidu.

Účinek jiných léčivých přípravků na celekoxib

Slabí metabolizátoři CYP2C9

U jedinců, kteří jsou slabými metabolizátory 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 metabolizátorů CYP2C9 vyvarovat (viz body 4.2 a 5.2).

Inhibitory a induktory CYP2C9

Protože je celekoxib převážně metabolizován CYP2C9, má být užit v poloviční než doporučené dávce u pacientů užívajících též flukonazol. Současné užití celekoxibu 200 mg v jednorázové dávce a silného inhibitoru CYP2C9, flukonazolu 200 mg 1 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.

Pediatriká 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. Údaje z 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 celecoxib, je-li užíván ve třetím trimestru, způsobit inercií dělohy a předčasný uzávěr *ductus arteriosus*.

Pokud jsou NSAID použity během druhého nebo třetího trimestru těhotenství, mohou způsobit renální dysfunkci plodu, což může vést k redukcii množství plodové vody a v závažných případech k výskytu oligohydramnionu. Takové účinky se mohou objevit krátce po zahájení léčby a jsou obvykle reverzibilní po jejím ukončení.

Celecoxib 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.

Kojení

Celecoxib přechází do mléka kojících potkanů v koncentracích srovnatelných s plazmatickými. Podání celecoxibu omezenému množství kojících žen prokázalo velmi nízký přestup celecoxibu do mateřského mléka. Ženy užívající přípravek Celecoxib Zentiva nesmí kojit.

Fertilita

Na základě mechanismu účinku může vést užití NSAID 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

Přípravek Celecoxib Zentiva má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pacienti, kteří během užívání přípravku Celecoxib Zentiva pociťují závrať nebo spavost, se mají zdržet řízení 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 osteoartritidou a revmatoidní artritidou s četností vyšší než 0,01 % a vyšší než nežádoucí účinky placeba ve 12 klinických studiích kontrolovaných placebem a/nebo aktivní látkou, v délce trvání až 12 týdnů a denních dávkách celecoxibu od 100 mg do 800 mg. V dalších studiích používajících neselektivní NSAID komparátory bylo léčeno přibližně 7400 artritických 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 studiích u pacientů s osteoartritidou a revmatoidní artritidou a uvedenými v tabulce 1.
- Nežádoucí účinky hlášené s četností vyšší než u placeba u subjektů léčených celecoxibem v dávce 400 mg denně v dlouhodobých studiích prevence polypů v délce trvání 3 let (Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) a Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PreSAP); viz bod 5.1: Kardiovaskulární bezpečnost - dlouhodobé studie zahrnující pacienty se sporadickými adenomatózními polypy).
- Nežádoucí účinky ze sledování po uvedení přípravku na trh hlášené spontánně během období, kdy bylo léčeno celecoxibem odhadem více než 70 milionů 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 kumulativní metaanalýze údajů z dílčích studií s 38 102 pacienty.

Následující tabulka shrnuje nežádoucí účinky celecoxibu rozdělené dle tříd orgánových systémů podle terminologie MedDRA a četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1. Nežádoucí účinky z klinických studií s celecoxibem a ze sledování po uvedení na trh (MedDRA termíny)^{1,2}

| Třídy orgánových systémů podle MedDRA | Frekvence | Nežádoucí účinek |
|--|--------------|---|
| Infekce a infestace | Časté | Sinusitida, infekce horních cest dýchacích, faryngitida, infekce močových cest |
| Poruchy krve a lymfatického systému | Méně časté | Anémie |
| | Vzácné | Leukopenie, trombocytopenie |
| | Velmi vzácné | Pancytopenie ⁴ |
| Poruchy imunitního systému | Časté | Hypersenzitivita |
| | Velmi vzácné | Anafylaktický šok ⁴ , anafylaktická reakce ⁴ |
| Poruchy metabolismu a výživy | Méně časté | Hyperkalemie |
| Psychiatrické poruchy | Časté | Insomnie |
| | Méně časté | Úzkost, deprese, únava |
| | Vzácné | Stav zmatenosti, halucinace ⁴ |
| Poruchy nervového systému | Časté | Závrat', hypertonie, bolest hlavy ⁴ |
| | Méně časté | Mozkový infarkt ¹ , parestezie, somnolence |
| | Vzácné | Ataxie, dysgeuzie |
| | Velmi vzácné | Intrakraniální krvácení (včetně fatálního) ⁴ , aseptická meningitida ⁴ , epilepsie (včetně zhoršení epilepsie) ⁴ , ageuzie ⁴ , anosmie ⁴ |
| Poruchy oka | Méně časté | Rozmazané vidění, konjunktivitida ⁴ |
| | Vzácné | Oční krvácení ⁴ |
| | Velmi vzácné | Okluze retinální arteriáe, uzávěr retinální žíly ⁴ |
| Poruchy ucha a labyrintu | Méně časté | Tinitus, hypoakuzie ¹ |
| Srdeční poruchy | Časté | Infarkt myokardu ¹ |
| | Méně časté | Srdeční selhání, palpitace, tachykardie |
| | Vzácné | Arytmie ⁴ |
| Cévní poruchy | Velmi časté | Hypertenze ¹ (včetně zhoršení hypertenze) |
| | Vzácné | Plicní embolie ⁴ , zrudnutí ⁴ |
| | Velmi vzácné | Vaskulitida ⁴ |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Časté | Rinitida, kašel, dyspnoe ¹ |
| | Méně časté | Bronchospasmus ⁴ |
| | Vzácné | Pneumonitida ⁴ |
| Gastrointestinální poruchy | Časté | Nauzea ⁴ , bolest břicha, průjem, dyspepsie, flatulence, zvracení ¹ , dysfagie ¹ |
| | Méně časté | Zácpa, gastritida, stomatitida, gastrointestinální zánět (včetně zhoršení), eruktace |
| | Vzácné | Gastrointestinální krvácení ⁴ , ulcerace duodena, žaludku, jícnu a tenkého a tlustého střeva, perforace střeva, ezofagitida, meléna, pankreatitida, kolitida ⁴ |
| Poruchy jater a žlučových cest | Méně časté | Abnormální funkce jater, zvýšení hodnot jaterních enzymů (včetně zvýšené hladiny SGOT (AST) a SGPT (ALT)) |
| | Vzácné | Hepatitida ⁴ |

| | | |
|---|--|---|
| | Velmi vzácné | 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 tkáň | Časté | Vyrážka, pruritus (včetně generalizovaného) |
| | Méně časté | Kopřivka, ekchymóza ⁴ |
| | Vzácné | Angioedém ⁴ , alopecie, fotosenzitivita |
| | Velmi vzácné | Exfoliativní dermatitida ⁴ , erythema multiforme ⁴ , Stevensův-Johnsonův syndrom ⁴ , toxická epidermální nekrolýza ⁴ , poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) ⁴ , akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) ⁴ , bulózní dermatitida ⁴ |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | Časté | Artralgie ⁴ |
| | Méně časté | Svalové spazmy (křeče dolní končetiny) |
| | Velmi vzácné | Myozitida ⁴ |
| Poruchy ledvin a močových cest | Méně časté | Zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi |
| | Vzácné | Akutní selhání ledvin ⁴ , hyponatremie ⁴ |
| | Velmi vzácné | Tubulointersticiální nefritida ⁴ , nefrotický syndrom ⁴ , glomerulonefritida s minimálními změnami ⁴ |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | Vzácné | Menstruační poruchy ⁴ |
| | Není známo (sledování po uvedení na trh) | Infertilita u žen (snížení fertility u žen) ³ |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Časté | Onemocnění podobné chřipce, periferní edém/retence tekutin |
| | Méně časté | Otok obličeje, bolest na hrudi ⁴ |
| Poranění, otravy a procedurální komplikace | Časté | Poranění (náhodné poranění) |

SGOT – sérová glutamová oxaloacetická transamináza

SGPT – sérová glutamová pyruvická transamináza

⁽¹⁾ Nežádoucí účinky, hlášené ve studii prevence polypů u subjektů léčených celecoxibem 400 mg denně ve 2 klinických studiích v délce trvání až 3 let (APC a PreSAP studie). Nežádoucí účinky vyjmenované výše u studií prevence polypů jsou pouze takové, které byly již dříve zaznamenány ve sledování po uvedení na trh nebo se objevily častěji než v artritických studiích.

⁽²⁾ Následující dříve neznámé nežádoucí účinky se objevily ve studii prevence polypů u subjektů léčených celecoxibem 400 mg denně ve 2 klinických studiích v délce trvání až 3 let (APC a PreSAP studie): **Časté:** angina pectoris, syndrom dráždivého tračníku, nefrolitiáza, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, benigní hyperplazie prostaty, zvýšení tělesné hmotnosti. **Méně časté:** infekce *Helicobacter pylori*, herpes zoster, erysipel, bronchopneumonie, labyrintitida, gingivální infekce, lipom, sklivcové plovoucí zákalky, krvácení spojivky, hluboká žilní trombóza, dysfonie, hemoroidální krvácení, časté vyprazdňování střev, vředy v ústech, alergická dermatitida, ganglion, nokturie, vaginální krvácení, citlivost prsu, zlomeniny dolních končetin, zvýšení hladiny sodíku v krvi.

⁽³⁾ Ženy plánující těhotenství byly ze všech studií vyloučeny, porovnávání frekvence v databázích klinických studií proto nebylo relevantní.

⁽⁴⁾ Frekvence jsou založené na kumulativní metaanalýze údajů z dílčích studií s 38 102 pacienty.

Podle konečných (uznaných) výsledků APC a PreSAP studií u pacientů, kteří byli léčeni celecoxibem 400 mg denně po dobu 3 let (souhrnné údaje z obou studií; viz bod 5.1 pro výsledky individuálních studií), byla četnost výskytu infarktu myokardu o 7,6 případů na 1 000 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. Jednorázové dávky až do 1200 mg a opakované dávky až do 1200 mg dvakrát denně byly podávány zdravým dobrovolníkům po dobu 9 dnů bez klinicky významných nežádoucích účinků. V případě podezření na předávkování je namístě 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, koxiby
ATC kód: M01AH01

Mechanismus účinku

Celecoxib 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).

Farmakodynamické účinky

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 člověka byla COX-2 izoforma identifikována ve tkáních okolo žaludečních vředů, ale její vztah k hojení vředů nebyl stanoven.

Rozdíl v protideštičkové 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 deštičkový tromboxan.

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Bylo provedeno několik klinických studií potvrzujících účinnost a bezpečnost přípravku v léčbě osteoartritidy, revmatoidní artritidy a ankylozující spondylitidy. Celekoxib byl hodnocen v léčbě zánětu a bolesti při osteoartritidě kolene a kyčle u přibližně 4 200 pacientů ve studiích kontrolovaných placebem nebo léčivou látkou po dobu až 12 týdnů. Byl též hodnocen v léčbě zánětu a bolesti u revmatoidní artritidy u přibližně 2 100 pacientů užívajících placebo nebo léčivou látku po dobu až 24 týdnů. Celekoxib podávaný v denních dávkách 200–400 mg poskytoval úlevu od bolesti do 24 hodin od podání dávky. Celekoxib byl hodnocen v symptomatické léčbě u ankylozující spondylitidy u 896 pacientů ve studiích s placebem a léčivou látkou, trvajících až 12 týdnů. Celekoxib v těchto studiích vykazoval při dávkách 100 mg 2× denně, 200 mg 1× denně, 200 mg 2× denně a 400 mg 1× 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 u přibližně 4 500 pacientů bez počáteční přítomnosti vředu (dávka celekoxibu 50–400 mg 2× denně). V rámci endoskopických studií o délce trvání 12 týdnů byl celekoxib (100–800 mg denně) spojen s významně nižším rizikem gastroduodenálních vředů v porovnání s naproxenem (1 000 mg denně) a ibuprofenem (2 400 mg denně). Údaje nebyly konzistentní v porovnání s diklofenakem (150 mg denně). V rámci dvou z těchto studií o délce trvání 12 týdnů se procentuální část pacientů s endoskopickou gastroduodenální ulcerací významně nelišila mezi skupinami s placebem a celekoxibem v dávce 200 mg 2× denně a 400 mg 2× denně.

V prospektivní studii sledující dlouhodobou bezpečnost (délka trvání 6 až 15 měsíců, studie CLASS) dostávalo 5 800 pacientů s osteoartritidou a 2 200 pacientů s revmatoidní artritidou celekoxib v dávce 400 mg 2× denně (čtyřnásobná a dvojnásobná dávka, než jaká je doporučovaná pro pacienty s osteoartritidou, resp. s revmatoidní artritidou), ibuprofen 800 mg 3× denně nebo diklofenak 75 mg 2× denně (v obou případech se jedná o léčebné dávky). Dvacet dva 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 celekoxibem 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 celekoxibem v porovnání se skupinou s NSAID významně nižší, relativní riziko 0,66; 95% interval spolehlivosti 0,45–0,97; ovšem nikoliv ve skupině s celekoxibem v porovnání se skupinou s diklofenakem. U pacientů užívajících celekoxib a současně nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové se vyskytovalo 4krát více komplikovaných vředů v porovnání s pacienty užívajícími pouze celekoxib. Výskyt klinicky významného poklesu hemoglobinu (>2 g/dl), potvrzený na základě opakovaného testování, byl významně nižší u pacientů s celekoxibem 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 celekoxibu s či bez kyseliny acetylsalicylové.

V prospektivní randomizované 24týdenní bezpečnostní studii u pacientů ≥ 60 let nebo s anamnézou gastroduodenálních vředů (vyjma pacientů užívajících kyselinu acetylsalicylovou (ASA)) byl procentní podíl pacientů se snížením hladiny hemoglobinu (≥ 2 g/dl) a/nebo hematokritu (≥ 10 %) potvrzeného nebo předpokládaného gastrointestinálního (GI) původu nižší u pacientů léčených celekoxibem 200 mg dvakrát denně (N=2238) v porovnání s pacienty léčenými diklofenakem SR v dávce 75 mg dvakrát denně spolu s omeprazolem 20 mg jednou 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 s celekoxibem zahrnující subjekty se sporadickými adenomatózními polypy, tj. APC (Prevence adenomu celekoxibem) a PreSAP (Prevence spontánních adenomatózních polypů). Ve studii APC byl pozorován na dávce závislý nárůst kombinovaného cílového parametru KV úmrtí, infarktu myokardu, nebo cévní mozkové příhody (uznaný) ve skupině s celekoxibem 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 celekoxibu 400 mg dvakrát denně a 2,8 (95% interval spolehlivosti 1,1–7,2) u dávky celekoxibu 200 mg dvakrát denně, v porovnání s placebem. Kumulativní podíly tohoto kombinovaného cílového parametru po dobu 3 let byly 3,0 % (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 celekoxibu 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 celekoxibu 400 mg jednou 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 celekoxibu 400 mg jednou denně a 0,6 % (4/628 subjektů) u placeba.

Údaje ze třetí dlouhodobé studie ADAPT (Studie prevence Alzheimerovy choroby) neprokázala významně zvýšené KV riziko celekoxibu v dávce 200 mg dvakrát denně v porovnání s placebem. Relativní riziko (RR) kombinovaného cílového parametru (KV úmrtí, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda) bylo 1,14 (95% interval spolehlivosti 0,61–2,12) u dávky celekoxibu 200 mg dvakrát denně v porovnání s placebem. Četnost infarktu myokardu byla 1,1 % (8/717 subjektů) u dávky celekoxibu 200 mg dvakrát denně a 1,2 % (13/1070 subjektů) u placeba.

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

Studie PRECISION byla dvojitě zaslepená studie kardiovaskulární bezpečnosti u pacientů s osteoartrózou (OA) nebo revmatoidní artritidou (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. 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 terciární 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 podle původního léčebného záměru (Intent-To-Treat Analysis – ITT) až do měsíce 30 |
|--|

| | celecoxib 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 | celecoxib vs. naproxen | celecoxib 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 podle původního léčebného záměru (Modified Intent-To-Treat Analysis – mITT) až do měsíce 43 | | | |
| | celecoxib 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 | celecoxib vs. naproxen | celecoxib 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 celecoxib a porovnávané skupiny v sekundárních a terciárních cílových parametrech. Celkově se neobjevila žádná neočekávaná bezpečnostní zjištění.

Studie PRECISION celkově naznačuje, že celecoxib 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 celecoxib v dávce 200 mg denně není možné z pohledu kombinovaných kardiovaskulárních cílových parametrů extrapolovat na dávkovací režimy, které vyžadují vyšší dávky celecoxibu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce

Vazba na bílkoviny v plazmě činí při terapeutické plazmatické koncentraci zhruba 97 % a léčivá látka se preferenčně neváže na erytrocyty.

Biotransformace

Metabolismus celecoxibu je primárně zprostředkován izoenzymem CYP2C9 cytochromu P450. V plazmě člověka byly identifikovány 3 metabolity, neaktivní jako inhibitory COX-1 nebo COX-2, tj. primární alkohol, příslušná karboxylová kyselina a její glukuronidový konjugát.

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 podávaným jednou 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 jednorázovou dávkou, zahrnující celkem 5 subjektů s genotypem CYP2C9*3/*3, se AUC_{0-24} po jednorázové 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 pacienty černošské a bělošské populace v oblasti farmakokinetických parametrů celekoxibu.

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

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater se objevil průměrný nárůst C_{\max} celekoxibu o 53 % a AUC o 26 % v porovnání se subjekty s normální funkcí jater. Odpovídající hodnoty u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater byly 41 %, resp. 146 %. Metabolická kapacita u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater nejlépe korelovala s jejich hodnotami albuminu. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (hladina sérového albuminu 25–35 g/l) má být léčba zahájena s polovinou doporučené dávky. Studie nebyly prováděny u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (hladina sérového albuminu pod 25 g/l) a u této skupiny pacientů je celekoxib kontraindikován.

Je jen málo zkušeností s celekoxibem u poruchy funkce ledvin. Farmakokinetika celekoxibu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla studována, ale je nepravděpodobně, že by u těchto pacientů byla výrazně změněna. Při léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin je tudíž nutná obezřetnost. Léčba pacientů se závažnou ledvinnou nedostatečností je kontraindikována.

Eliminace

Celekoxib v převážné míře podléhá metabolismu. Méně než 1 % podané látky se vylučuje v nezměněné formě močí. Interindividuální variabilita expozice 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 do pěti dnů léčby.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické bezpečnostní údaje, založené na konvenčních studiích toxicity po opakovaném podání, mutagenity a kancerogenity, neprokázala zvláštní riziko pro člověka, s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodech 4.4, 4.6 a 5.1 Souhrnu údajů o přípravku.

Celekoxib při perorálních dávkách ≥ 150 mg/kg/den (což odpovídá zhruba dvojnásobku systémové expozice pro člověka při dávkování 200 mg dvakrát denně, měřeno AUC_{0-24}) způsobil zvýšený výskyt vzácné příhody defektů ventrikulárního septa a změny plodu, jako jsou srůsty žeber a srůsty nebo deformace hrudní kosti u králíků, jimž byl celekoxib podáván v období organogeneze. U potkanů byl pozorován zvýšený na dávce závislý výskyt bráničních hernií, když jim byla v průběhu organogeneze perorálně podávána dávka celekoxibu ≥ 30 mg/kg/den (což odpovídá přibližně šestinásobku expozice pro člověka při dávkování 200 mg dvakrát denně, měřeno AUC_{0-24}). Předpokládá se, že tyto efekty jsou důsledkem inhibice syntézy prostaglandinů. U potkanů mělo podávání celekoxibu v průběhu rané fáze embryonálního vývoje za následek preimplantační a postimplantační ztráty a snížení přežití embrya/plodu.

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

V rámci dvouleté studie zabývající se toxicitou byl u samic potkanů pozorován nárůst neadrenální trombózy při vysokých dávkách.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Pomocné látky pro 100mg tobolky:

monohydrát laktosy
povidon 30
sodná sůl kroskarmelosy
sodná sůl dokusátu
magnesium-stearát

Tělo a víčko tobolky:

oxid titaničitý (E171)
želatina

Potisk černý inkoust: šelak, propylenglykol, koncentrovaný roztok amoniaku (E527), hydroxid draselný, černý oxid železitý (E172).

Pomocné látky pro 200mg tobolky:

monohydrát laktosy
povidon 30
sodná sůl kroskarmelosy
magnesium-stearát
natrium-lauryl-sulfát

Tělo tobolky:

oxid titaničitý (E171)
želatina

Víčko tobolky:

oxid titaničitý (E171)
želatina
červený oxid železitý (E172)
žlutá oxid železitý (E172)

Potisk černý inkoust: šelak, propylenglykol, koncentrovaný roztok amoniaku (E527), hydroxid draselný, černý oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr transparentní PVC/PVdC/Alu fólie s tepelně formovanou vrstvou

Velikost balení:

Celecoxib Zentiva 100 mg: 10, 20, 30, 40, 50, 60 a 100 tvrdých tobolek.

Celecoxib Zentiva 200 mg: 10, 20, 30, 40, 50, 60 a 100 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Celecoxib Zentiva 100 mg: 29/168/14-C

Celecoxib Zentiva 200 mg: 29/169/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 4. 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 9. 10. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 9. 2022