

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aclexa 100 mg tvrdé tobolky
Aclexa 200 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje celecoxibum 100 mg.
Jedna tvrdá tobolka obsahuje celecoxibum 200 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

	tvrdé tobolky 100 mg	tvrdé tobolky 200 mg
laktosa	24 mg	47 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka)

100 mg: tobolka má bílé tělo a víčko, délku 15,4–16,2 mm; tobolky obsahují bílý nebo téměř bílý granulát.

200 mg: tobolka má žlutohnědé tělo a víčko, délku 18,9–19,7 mm; tobolky obsahují bílý nebo téměř bílý granulát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Aclexa je určen k symptomatické léčbě osteoartrózy, revmatoidní artritidy a ankylozující spondylitidy u dospělých.

Rozhodnutí předepsat 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 jednou 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 dvakrát 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 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 **užít 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 populace

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 hmotností menší než 50 kg (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (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).

Porucha funkce ledvin

Zkušenosti s podáváním celecoxibu pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené, tito pacienti by proto měli být léčeni s obezřetností (viz body 4.3, 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).

Způsob podání

Perorální podání

Tobolky se polykají celé a zapíjejí se vodou.

Přípravek Aclexa může být užíván s jídlem nebo bez závislosti na jídle.

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 (GIT).

Pacienti, u nichž se po užití kyseliny acetylsalicylové nebo jiných nesteroidních antirevmatik (NSAID), včetně inhibitorů COX-2, objevilo astma, 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 celekoxib působí u těchto druhů malformace (viz body 4.6 a 5.3). Potenciální riziko pro člověka v těhotenství není známé, nelze jej však vyloučit.

Užití během kojení (viz body 4.6 a 5.3).

Těžká porucha funkce 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 celekoxibem se vyskytly komplikace v horní i 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 NSAID; u starších osob, u pacientů užívajících souběžně jiná nesteroidní antirevmatika nebo antiagregancia (např. kyselinu acetylsalicylovou) nebo glukokortikoidy, případně 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 celekoxib užíván souběžně s kyselinou acetylsalicylovou (i při nízkých dávkách).

V dlouhodobých studiích nebyl prokázán významný rozdíl v bezpečnosti pro GIT mezi COX-2 inhibitory podávanými souběžně s kyselinou acetylsalicylovou oproti NSAID podávanými souběžně s kyselinou acetylsalicylovou (viz bod 5.1).

Souběžné podávání s NSAID

Je nutné vyvarovat se souběžného užití celekoxibu a NSAID neobsahující kyselinu acetylsalicylovou.

Kardiovaskulární účinky

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

Kardiovaskulární riziko léčby celekoxibem se může zvyšovat s dávkou a délkou léčby, proto je nutné užívat nejnižší účinnou denní dávku po nejkratší možné léčebné období. Pokud jsou nesteroidní antirevmatika (NSAID), včetně selektivních inhibitorů COX-2 užívány dlouhodobě, jsou spojeny se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních a trombotických nežádoucích účinků. Přesná míra rizika spojená s jednorázovou dávkou nebyla stanovena ani nebyla stanovena přesná délka léčby spojená se zvýšeným rizikem. 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, hyperlipidemie, 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 v případě 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 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 tekutiny. Rovněž je nutno postupovat opatrně u pacientů léčených diuretiky nebo s jiným rizikem hypovolemie.

Hypertenze

Podobně jako všechna NSAID 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.

NSAID včetně celekoxibu mohou způsobit renální toxicitu. Data z klinických studií ukazují, že celekoxib má podobný vliv na renální funkce jako NSAID. Nejvyššímu riziku renální toxicity jsou vystaveni pacienti se zhoršenou funkcí ledvin, srdečním selháním, dysfunkcí jater, pacienti užívající diuretika, inhibitory enzymu angiotenzin-konvertázy (ACE), antagonisty angiotensinu II a dále starší pacienti (viz bod 4.5). Tyto pacienty 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 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 metabolizátoři CYP2C9

Pacienti se známým pomalým metabolismem CYP2C9 by měli být léčeni s opatrností (viz bod 5.2).

Kožní a systémové hypersenzitivní reakce

V souvislosti s užitím celekoxibu byly velmi vzácně hlášeny závažné kožní reakce, z nichž některé byly fatální, včetně exfoliativní dermatitidy, Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (viz bod 4.8). V souvislosti s užíváním celekoxibu byl také hlášen fixní lékový exantém (FDE), který se může projevit jako závažnější varianta známá jako generalizovaný bulózní fixní lékový exantém (GBFDE) (viz bod 4.8). U pacientů užívajících celekoxib byly hlášeny závažné reakce z přecitlivělosti (včetně anafylaxe, angioedému a lékové vyrážky s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) nebo hypersenzitivní syndrom) (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). Zdá se, že nejvyšší riziko těchto reakcí je u pacientů na počátku léčby: k nástupu reakce dochází ve většině případů během prvního měsíce léčby. Celekoxib musí být vysazen při prvním výskytu kožní vyrážky, slizničních lézí nebo jakémkoliv příznaku přecitlivělosti.

Obecné

Celecoxib může maskovat horečku a další známky zánětu.

Užití s perorálními antikoagulancii

U pacientů se souběžnou léčbou warfarinem byly hlášeny závažné příhody krvácení, z nichž některé byly fatální. Při souběžné léčbě byl hlášen prodloužený protrombinový čas (INR). Proto u pacientů léčených perorálními antikoagulacii warfarinového/kumarinového typu má být tento parametr pečlivě sledován, a to zejména při zahájení terapie celecoxibem nebo při změně dávkování celecoxibu (viz bod 4.5). Riziko krvácení může být zvýšeno souběžným užitím antikoagulancii s NSAID. Při kombinaci celecoxibu s warfarinem nebo jinými perorálními antikoagulancii, včetně nových antikoagulancii (např. apixaban, dabigatran a rivaroxaban), je nutné postupovat opatrně.

Pomocné látky

Přípravek Aclexa obsahuje laktosu a sodík.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy 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 by měla 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 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 celecoxibem 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 celecoxib souběžně s warfarinem, přičemž některé z těchto příhod byly fatální.

Antihypertenziva

NSAID mohou zeslabovat účinek antihypertenziv zahrnujících ACE inhibitory, antagonisty receptoru pro angiotensin II, diuretika a betablokátory. 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 receptoru pro angiotensin 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 lisinoprilem 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 při 24-hodinovém ambulantním měření krevního tlaku. Ve skupině nemocných léčených celecoxibem v dávce 200 mg 2× denně bylo v den poslední kontroly u lékaře klasifikováno 48 % jako nereagující na léčbu lisinoprilem (diastolický krevní tlak měřený manžetou > 90 mm Hg nebo diastolický krevní tlak měřený manžetou zvýšený o > 10 % v porovnání s výchozími hodnotami). Naproti tomu ve skupině nemocných léčených placebem to bylo 27 % nemocných; tento rozdíl byl statisticky významný.

Cyklosporin a takrolimus

Souběžné podávání NSAID a cyklosporinu nebo takrolimu může zvýšit nefrotoxický účinek cyklosporinu nebo takrolimu. Pokud je celecoxib 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 NSAID, je riziko ulcerací v zažívacím ústrojí či jiných komplikací v zažívacím ústrojí zvýšené při souběžném užívání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové v porovnání s užíváním samotného celekoxibu (viz bod 5.1).

Farmakokinetické interakce

Účinky celekoxibu na jiné léčivé přípravky

Inhibice CYP2D6

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

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

Inhibice CYP2C19

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.

Perorální kontraceptiva

V interakčních studiích nebyl zjištěn žádný klinicky významný účinek celekoxibu na farmakokinetiku perorálních kontraceptiv (1 mg norethisteronu/35 µg ethinylestradiolu).

Glibenklamid/tolbutamid

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

Methotrexát

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

Lithium

U zdravých dobrovolníků způsobilo souběžné podávání celekoxibu 200 mg dvakrát denně se 450 mg lithia dvakrát denně střední nárůst C_{max} lithia o 16 % a AUC lithia (plochy pod křivkou plazmatické koncentrace lithia) o 18 %. Nemocní léčení lithiem by proto měli být pečlivě monitorováni při zahájení nebo ukončení podávání celekoxibu.

Účinky jiných léčivých přípravků na celekoxib

Slabí metabolizátoři 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 CYP2C9 vyvarovat (viz body 4.2 a 5.2).

Inhibitory a induktory CYP2C9

Protože je celekoxib převážně metabolizován CYP2C9, měl by být užit v poloviční než doporučené dávce u nemocných užívajících též flukonazol. Souběžné 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 %. Souběžné užití induktorů CYP2C9, jako jsou rifampicin, karbamazepin a barbituráty, může plazmatické koncentrace celecoxibu snižovat.

Ketokonazol a antacida

U ketokonazolu nebo antacid nebylo ovlivnění farmakokinetiky celecoxibu pozorováno.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech (potkanech a králících) prokázaly reprodukční toxicitu, včetně malformací (viz body 4.3 a 5.3). Inhibice syntézy prostaglandinů by mohla mít nežádoucí vliv na těhotenství. Údaje z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko spontánního potratu po podání inhibitorů syntézy prostaglandinů v rané fázi těhotenství. 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 děložní inerci a předčasný uzávěr ductus arteriosus.

Pokud jsou NSAID, včetně celecoxibu, podány během druhého nebo třetího trimestru těhotenství, mohou způsobit renální dysfunkci plodu, což může vést k redukcí 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 ve fertilním věku (viz body 4.3 a 4.4). Pokud žena otěhotní během léčby, podávání celecoxibu musí být ukončeno.

Kojení

Celecoxib přechází do mléka kojících potkanů v koncentracích srovnatelných s plazmatickými. Podávání celecoxibu malému množství kojících žen prokázalo velmi nízký přestup celecoxibu do mateřského mléka. Ženy užívající celecoxib nesmí kojit.

Fertilita

Na základě mechanismu účinku může užití NSAID, včetně celecoxibu, zpozdit nebo zamezit prasknutí ovariálních folikulů, což bylo u některých žen spojeno s reverzibilní infertilitou.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Aclexa má malý vliv na schopnost řídit nebo 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 placeba 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 placeba u subjektů léčených celecoxibem v dávce 400 mg denně v dlouhodobé studii prevence polypů v délce 3 let (studie Prevence adenomu celecoxibem (Adenoma Prevention with Celecoxib - APC) a Prevence kolorektálních

sporadických adenomatózních polypů (Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps - PreSAP); viz bod 5.1, Farmakodynamické vlastnosti: 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 a indikace). Přestože byly tyto účinky identifikovány jako reakce z hlášení po uvedení přípravku na trh, byly jejich četnosti odhadnuty pomocí údajů z klinických studií. Četnosti jsou založeny na kumulativní metaanalýze souhrnu údajů ze studií, v nichž bylo léčeno 38 102 pacientů.

Následující tabulka shrnuje nežádoucí účinky celecoxibu rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s jejich četností:

- 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 ze studií s celecoxibem a poregistračního sledování (MedDRA termíny)^{1,2}

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
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 , anafylaktická reakce ⁴	
Poruchy metabolismu a výživy			Hyperkalemie			
Psychiatrické poruchy		Nespavost	Úzkost, deprese, únava	Stav zmatenosti, halucinace ⁴		
Poruchy nervového systému		Závratě, hypertonie, bolest hlavy ⁴	Mozkový infarkt ¹ , parestázie, somnolence	Ataxie, dysgeuzie	Intrakraniální krvácení (včetně fatálního intrakraniálního krvácení) ⁴ ,	

					aseptická meningitida ⁴ , epilepsie (včetně zhoršení epilepsie) ⁴ , ageuzie ⁴ , anosmie ⁴	
Poruchy oka			Rozmazané vidění, konjunktivitida ⁴	Oční krvácení ⁴	Retinální arteriální okluze ⁴ , retinální žilní okluze ⁴	
Poruchy ucha a labyrintu			Tinitus, hypoakuzie ¹			
Srdeční poruchy		Infarkt myokardu ¹	Srdeční selhání, palpitace, tachykardie	Arytmie ⁴		
Cévní poruchy	Hypertenze ¹ (včetně zhoršení hypertenze)			Plicní embolie ⁴ , zrudnutí ⁴	Vaskulitida ⁴	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Rinitida, kašel, dyspnoe ¹	Bronchospasmus ⁴	Pneumonitida ⁴		
Gastrointestinální poruchy		Nauzea ⁴ , bolest břicha, průjem, dyspepsie, flatulence, zvracení ¹ , dysfagie ¹	Zácpa, gastritida, stomatitida, gastrointestinální zánět (včetně zhoršení gastrointestinálního zánětu), říhání	Gastrointestinální krvácení ⁴ , ulcerace duodena, žaludku, jícnu, tenkého a tlustého střeva; perforace střeva, ezofagitida, meléna, pankreatitida, kolitida ⁴		
Poruchy jater a žlučových cest			Abnormální funkce jater, zvýšení hladin jaterních enzymů (včetně	Hepatitida ⁴	Selhání jater ⁴ (někdy fatální nebo vyžadující transplantaci jater), fulminantní hepatitida ⁴	

			zvýšené hladiny AST a ALT)		(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, fotosenzitivita	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	Generalizovaný bulózní fixní lékový exantém (GBFDE), fixní lékový exantém (FDE)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie ⁴	Svalové spasmy (křeče v dolních končetinách)		Myositida ⁴	
Poruchy ledvin a močových cest			Zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi	Akutní selhání ledvin ⁴ , hyponatremie ⁴	Tubulointersticiální nefritida ⁴ , nefrotický syndrom ⁴ , glomerulonefritida s minimálními lézemi ⁴	
Poruchy reprodukčního systému a prsu				Menstruační poruchy ⁴		Infertilita u žen (snížení fertility u žen) ³
Celkové		Onemocně	Otok			

poruchy a reakce v místě aplikace		ní podobné chřipce, periferní otoky/zadržování tekutin	obličej, bolest na hrudi ⁴			
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Poranění (náhodný úraz)				
<p>SGOT – sérová glutamová oxaloacetická transamináza SGPT – sérová glutamová pyruvická transamináza ¹ Nežádoucí účinky hlášené ve studiích prevence polypů u subjektů léčených celecoxibem 400 mg denně ve 2 klinických studiích v délce až 3 let (APC a PreSAP studie). Nežádoucí účinky léku vyjmenované výše u studií prevence polypů jsou pouze takové, které byly již dříve zaznamenány v peregistračním sledování, nebo se objevily častěji než ve studiích s artritidou.</p> ² Následující <i>dříve neznámé</i> nežádoucí účinky se objevily ve studiích prevence polypů u subjektů léčených celecoxibem 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 hyperplazie prostaty, nárůst tělesné hmotnosti. Méně časté: infekce <i>Helicobacter pylori</i> , herpes zoster, erysipel, 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, citlivost prsů, zlomeniny dolních končetin, zvýšení hladiny sodíku v krvi. ³ Ženy, které plánují těhotenství, jsou ze všech studií vyloučeny, porovnávání četnosti tohoto nežádoucího účinku v databázi klinických studií proto nebylo relevantní. ⁴ Četnosti jsou založeny na kumulativní metaanalýze souhrnu údajů ze studií, v nichž bylo léčeno 38 102 pacientů.						

Podle konečných (uznaných) výsledků APC a PreSAP studií u pacientů, kteří byli léčeni celecoxibem 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 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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky, případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Nejsou klinické zkušenosti s předávkováním. Jednotlivé dávky až do 1 200 mg a opakované dávky až do 1 200 mg dvakrát denně byly podávány zdravým dobrovolníkům po dobu 9 dnů bez klinicky významných nežádoucích účinků.

Léčba

V případě podezření na předávkování je namísto 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 lidí byla COX-2 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 (např. 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 celecoxibu. Nicméně u zdravých dobrovolníků v rámci malých studií s opakovanými dávkami 600 mg 2× 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 4 200 nemocných užívajících placebo nebo léčivou látku po dobu až 12 týdnů. Byl též hodnocen v léčbě zánětu a bolesti u revmatoidní artritidy na přibližně 2 100 nemocných užívajících placebo nebo léčivou látku po dobu až 24 týdnů. Celecoxib podávaný v denních dávkách 200–400 mg poskytoval úlevu od bolesti do 24 hodin od podání dávky. 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 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 na přibližně 4 500 pacientech bez počáteční přítomnosti vředu (dávka celecoxibu 50–400 mg 2× 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 (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 12 týdnů se procentuální část pacientů s endoskopickou

gastroduodenální ulceraci 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 OA a 2 200 pacientů s RA celekoxib 400 mg 2× denně (4násobná a 2násobná dávka, než jaká je doporučovaná pro pacienty s OA, resp. s RA), ibuprofen 800 mg 3× denně nebo diklofenak 75 mg 2× denně (v obou případech se jedná o léčebné dávky). 22 % pacientů zahrnutých do studie souběžně užívalo nízké dávky kyseliny acetylsalicylové (≤ 325 mg/den), primárně za účelem kardiovaskulární (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 souběžně nízkou dávku kyseliny acetylsalicylové se vyskytovalo 4× 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 kyselinou acetylsalicylovou či bez ní.

V prospektivní randomizované 24týdenní studii bezpečnosti u pacientů, kteří byli ve věku ≥ 60 let nebo měli v anamnéze vředy žaludku a dvanáctníku [uživatelé kyseliny acetylsalicylové (ASA) byli vyloučeni], byl podíl pacientů s poklesem hemoglobinu (≥ 2 g/dl) a/nebo hematokritu (≥ 10 %) definovaného nebo předpokládaného GI původu nižší u pacientů léčených celekoxibem 200 mg dvakrát denně (N = 2 238) ve srovnání s pacienty léčenými diklofenakem SR 75 mg dvakrát denně v kombinaci s omeprazolem 20 mg jednou denně (N = 2 246) (0,2 % vs. 1,1 % pro definovaný GI původ, $p = 0,004$; 0,4 % vs. 2,4 % u předpokládaného GI původu, $p = 0,0001$). Míra klinicky zjevných GI komplikací, jako jsou perforace, obstrukce nebo krvácení, byla velmi nízká, bez jakýchkoli rozdílů mezi léčebnými skupinami (4–5 na skupinu).

Kardiovaskulární bezpečnost – Dlouhodobé studie zahrnující pacienty se sporadickými adenomatózními polypy

Byly provedeny dvě studie s celekoxibem zahrnující subjekty se sporadickými adenomatózními polypy, tj. APC a PreSAP. Ve studii APC byl na dávce závislý nárůst kombinovaného cílového parametru KV úmrtí, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody (uznaný) 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 kombinovaného cílového parametru (uznaného) kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody 3,4 (95% interval spolehlivosti 1,4–8,5) u dávky celekoxibu 400 mg 2× denně a 2,8 (95% interval spolehlivosti 1,1–7,2) u dávky celekoxibu 200 mg 2× 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 celekoxibu v porovnání s placebem byly způsobené především zvýšenou četností infarktu myokardu.

Ve studii PreSAP bylo relativní riziko kombinovaného cílového parametru (uznaného) 1,2 (95% interval spolehlivosti 0,6–2,4) u dávky celekoxibu 400 mg 1× 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 1× 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 2× denně v porovnání s placebem. Relativní riziko kombinovaného cílového parametru (KV úmrtí, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda) v porovnání s placebem bylo 1,14 (95% interval spolehlivosti 0,61–2,12) u dávky celekoxibu 200 mg 2× denně. Četnost infarktu myokardu byla 1,1 % (8/717 subjektů) u dávky celekoxibu 200 mg 2× 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 je dvojité zaslepená studie kardiovaskulární bezpečnosti u pacientů s osteoartrózou (OA) nebo revmatoidní artritidou (RA) s přítomným kardiovaskulárním onemocněním nebo jeho vysokým rizikem, která porovnávala celekoxib (200–400 mg denně) s naproxenem (750–1 000 mg denně) a ibuprofenem (1 800–2 400 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 plánovaná s 80% zhodnocením noninferiority. Všem pacientům byl předepsán esomeprazol (20–40 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 kyselinou acetylsalicylovou. Sekundární a terciální cílové parametry zahrnovaly kardiovaskulární, gastrointestinální a renální výsledky. Průměrná podaná dávka byla 209±37 mg/den pro celekoxib, 2 045±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 léčivých 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 100–200 mg dvakrát denně	ibuprofen 600–800 mg třikrát denně	naproxen 375–500 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: hazard ratio (poměr rizik)

CI: confidence interval (interval spolehlivosti)

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 ibuprofen v rozmezí dávek 600–800 mg třikrát denně nebo naproxenem v rozmezí dávek 375–500 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 přibližně 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

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

Biotransformace

Metabolismus celekoxibu je primárně zprostředkován cytochromem P450 2C9. V plazmě 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 polymorfizmem, který způsobuje sníženou aktivitu enzymů, jako homozygotní polymorfismus CYP2C9*3.

Ve farmakokinetické studii s celekoxibem v dávce 200 mg 2× 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 7. 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 pacienty černošské a bělošské populace v oblasti farmakokinetických parametrů celekoxibu.

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

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.

Porucha funkce ledvin

Je jen málo zkušeností s celekoxibem u poruchy funkce ledvin. Farmakokinetika celekoxibu u nemocných s poruchou funkce ledvin nebyla studována, nepředpokládá se však, že by u těchto

nemocných byla výrazně změněna. Při léčbě nemocných s poruchou funkce ledvin je tudíž nutná obezřetnost. Léčba u nemocných se těžkou poruchou funkce ledvin je kontraindikována.

Porucha funkce jater

U nemocných s lehkou 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 nemocných se středně těžkou poruchou funkce jater byly 41 %, resp. 146 %. Metabolická kapacita u nemocných s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nejlépe korelovala s jejich hodnotami albuminu. U nemocných se středně těžkou poruchou funkce jater (sérový albumin 25–35 g/l) by měla být léčba zahájena s polovinou doporučené dávky. Studie nebyly prováděny u nemocných se těžkou poruchou funkce jater (sérový albumin < 25 g/l) a v této skupině nemocných je celekoxib kontraindikován.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií toxicity po opakovaném podávání, mutagenity a kancerogenity, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka, s výjimkou rizik zmiňovaných v bodech 4.4, 4.6 a 5.1 Souhrnu údajů o přípravku.

Celekoxib při perorálních dávkách ≥ 150 mg/kg/den (přibližně dvojnásobná expozice dávky u člověka při dávkování 200 mg dvakrát denně, měřeno podle AUC_{0-24}) způsoboval zvýšení incidence vzácného případu poškození komorového septa a plodových změn, jako jsou srůsty žeber, srůsty hrudní kosti či její deformace 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 dávkování 200 mg dvakrát denně) po celou dobu organogeneze. Předpokládá se, že tyto účinky jsou důsledkem inhibice syntézy prostaglandinů. U potkanů mělo podávání celekoxibu během raného embryonálního vývoje za následek preimplantační a postimplantační ztráty a snížené přežití embrya/plodu.

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

Ve dvouleté studii toxicity byl při vysokých dávkách pozorován nárůst neadrenální trombózy u samců potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tvrdá tobolka 100 mg

Obsah tobolky:

monohydrát laktosy

povidon K30

sodná sůl kroskarmelosy

natrium-lauryl-sulfát

magnesium-stearát (E470b)

Obal tobolky:

želatina

oxid titaničitý (E171)

Tvrdá tobolka 200 mg

Obsah tobolky:

monohydrát laktosy

povidon K30

sodná sůl kroskarmelosy

natrium-lauryl-sulfát

magnesium-stearát (E470b)

Obal tobolky:

želatina
oxid titaničitý (E171)
žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Aclexa 100 mg a 200 mg tvrdé tobolky:
Blistr (PVC/Al): 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 a 100 tvrdých tobolek v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Aclexa 100 mg tvrdé tobolky 29/084/14-C
Aclexa 200 mg tvrdé tobolky 29/085/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 2. 2014
Datum posledního prodloužení registrace: 24. 5. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 4. 2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.gov.cz).