

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CELBIC, 100 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 100 mg celekoksybu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza (każda kapsułka zawiera 16,90 mg laktozy jednowodnej, patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Kapsułki o rozmiarze „4” zawierające biały lub prawie biały proszek, z białym matowym wieczkiem i białym matowym korpusem z nadrukowanym symbolem „C5” na niebieskim pasku na wieczku kapsułki oraz „100mg” na niebieskim pasku na korpusie kapsułki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

CELBIC jest wskazany w leczeniu objawowym choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych.

Decyzję o przepisaniu selektywnego inhibitora cyklooksygenazy typu 2 (COX-2) należy podejmować na podstawie indywidualnej oceny całkowitego ryzyka u pacjenta (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Ponieważ ryzyko powikłań ze strony układu krążenia związane ze stosowaniem celekoksybu może wzrastać wraz ze zwiększaniem dawki i długością leczenia, produkt należy stosować jak najkrócej, w najmniejszej skutecznej dawce dobowej. Należy okresowo dokonywać ponownej oceny zapotrzebowania na leczenie łagodzące objawy oraz odpowiedzi na leczenie, zwłaszcza u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.8 i 5.1).

Choroba zwyrodnieniowa stawów

Zwykle zalecana dawka dobową wynosi 200 mg raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych.

U niektórych pacjentów, w przypadku braku poprawy, zastosowanie dawki 200 mg dwa razy na dobę może zwiększyć skuteczność. Jeżeli, mimo zwiększenia dawki, w ciągu dwóch tygodni nie nastąpi poprawa

skuteczności terapii, należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana początkowa dawka dobową wynosi 200 mg w dwóch dawkach podzielonych. W razie potrzeby dawkę można następnie zwiększyć do 400 mg dwa razy na dobę. Jeżeli, mimo zwiększenia dawki, w ciągu dwóch tygodni nie nastąpi poprawa skuteczności terapii, należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zalecana dawka dobową wynosi 200 mg raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych. U nielicznych pacjentów, u których złagodzenie objawów jest niewystarczające, bardziej skuteczne może być zwiększenie dawki do 400 mg raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych. Jeżeli, mimo zwiększenia dawki, w ciągu dwóch tygodni nie nastąpi poprawa skuteczności terapii, należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia.

Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 400 mg, niezależnie od wskazania.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (>65 lat)

Tak jak u osób dorosłych w wieku poniżej 65 lat, leczenie należy rozpoczynać od dawki 200 mg na dobę. W razie potrzeby dawkę można następnie zwiększyć do 400 mg dwa razy na dobę. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku osób w podeszłym wieku o masie ciała poniżej 50 kg (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Celekoksyb nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

Zaburzenia metabolizmu zależnego od cytochromu CYP2C9

W związku z tym, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wzrasta wraz ze zwiększaniem dawki, należy zachować ostrożność stosując celekoksyb u pacjentów, u których stwierdzono upośledzenie metabolizmu zależnego od cytochromu CYP2C9, lub u których istnieje podejrzenie takiego upośledzenia na podstawie dotychczasowej historii choroby, lub wywiadu zebranego od pacjenta i (lub) doświadczenia ze stosowaniem innych substratów enzymu CYP2C9. Należy rozważyć zastosowanie dawki o połowę mniejszej od zalecanej (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie albumin w surowicy 25-35 g/l) leczenie celekoksybem należy rozpocząć od dawki o połowę mniejszej od zalecanej. Dotychczasowe doświadczenia ograniczają się tylko do pacjentów z marskością wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania celekoksylu u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, dlatego należy zachować ostrożność stosując celekoksyb u takich pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Kapsułki CELBIC można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzona nadwrażliwość na sulfonamidy.
- Czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawienie z przewodu pokarmowego.
- Występowanie w wywiadzie astmy, ostrego zapalenia błony śluzowej nosa, polipów w jamie nosowej, obrzęku naczynioruchowego, pokrzywki lub innej reakcji alergicznej po przyjęciu kwasu acetylosalicylowego (aspiryny) lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w tym selektywnych inhibitorów COX-2 (cyklooksygenazy typu 2).
- Stosowanie w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkt 4.6). W badaniach na zwierzętach wykazano, że celekoksyb powodował wady rozwojowe u dwóch gatunków zwierząt (patrz punkty 4.6 i 5.3). Nie wiadomo, czy istnieje potencjalne ryzyko dla przebiegu ciąży u ludzi, nie można go jednak wykluczyć.
- Karmienie piersią (patrz punkty 4.6 i 5.3).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stężenie albumin w surowicy <25 g/l lub ≥ 10 w skali Child Pugh).
- Pacjenci z szacowanym klirensiem kreatyniny <30 ml/min.
- Choroba zapalna jelit.
- Zastoinowa niewydolność serca (NYHA II-IV).
- Rozpoznana choroba niedokrwienna serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na przewód pokarmowy

U pacjentów leczonych celekoksybem występowały powikłania ze strony górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego (perforacje, owrzodzenia lub krwawienia), niektóre z nich prowadzące do zgonu. Należy zachować ostrożność stosując celekoksyb u pacjentów z grupy największego ryzyka powikłań ze strony układu pokarmowego po podaniu NLPZ: pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów stosujących jednocześnie inne NLPZ, kwas acetylosalicylowy lub glikokortykoidy, nadużywających alkoholu lub pacjentów z chorobami układu pokarmowego w wywiadzie, takimi jak owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego.

Jednoczesne stosowanie celekoksynu i kwasu acetylosalicylowego (nawet, gdy jest przyjmowany w małych dawkach) powoduje dalszy wzrost ryzyka działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego (owrzodzenia przewodu pokarmowego, zaburzenia żołądka i jelit).

W długoterminowych badaniach klinicznych, nie wykazano istotnej różnicy w częstości działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego pomiędzy selektywnymi inhibitorami COX-2 w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, a innymi NLPZ w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (patrz punkt 5.1).

Jednoczesne stosowanie NLPZ

Należy unikać jednoczesnego stosowania celekoksylu i leków z grupy NLPZ innych, niż kwas acetylosalicylowy.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

W długoterminowym badaniu z placebo w grupie kontrolnej stwierdzono zwiększoną częstość występowania ciężkich incydentów sercowo-naczyniowych, głównie zawału serca, u osób z rzadko występującymi polipami gruczołakowatymi jelita, otrzymujących celekoksyl w dawkach 200 mg dwa razy na dobę i 400 mg dwa razy na dobę, w porównaniu do placebo (patrz punkt 5.1).

Ponieważ ryzyko powikłań ze strony układu krążenia związane ze stosowaniem celekoksylu może wzrastać wraz ze zwiększaniem dawki i długością leczenia, produkt należy stosować jak najkrócej, w najmniejszej skutecznej dawce dobowej. Stosowanie leków z grupy NLPZ, w tym selektywnych inhibitorów COX-2, wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zakrzepowych w przypadku dłuższego stosowania. Dokładna skala tego ryzyka w odniesieniu do pojedynczej dawki oraz dokładny czas trwania terapii związany ze wzrostem ryzyka nie zostały określone. Należy okresowo dokonywać ponownej oceny zapotrzebowania na leczenie łagodzące objawy oraz odpowiedzi na leczenie, zwłaszcza u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.8 i 5.1).

Pacjenci z istotnymi czynnikami ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych (np. z nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, osoby palące) mogą być leczeni celekoksylem jedynie po dokładnym rozważeniu celowości takiej terapii (patrz punkt 5.1).

Selektywne inhibitory COX-2 nie mogą być stosowane jako zamiennik kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce zaburzeń zakrzepowo-zatorowych układu krążenia, ponieważ nie wykazują działania przeciwplatekowego. Dlatego, nie należy przerywać leczenia przeciwplatekowego (patrz punkt 5.1).

Retencja płynów i obrzęki

Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych hamujących syntezę prostaglandyn, u pacjentów przyjmujących celekoksyl obserwowano zatrzymywanie (retencję) płynów i obrzęki. Dlatego, należy zachować ostrożność stosując celekoksyl u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono niewydolność mięśnia sercowego, zaburzenia czynności lewej komory lub nadciśnienie, oraz u pacjentów ze stwierdzonymi uprzednio obrzękami, niezależnie od ich przyczyny, ponieważ hamowanie prostaglandyn może pogorszyć czynność nerek i doprowadzić do retencji płynów. Ze względu na ryzyko wystąpienia hipowolemii, należy także zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących leki moczopędne.

Nadciśnienie tętnicze

Podobnie jak wszystkie leki z grupy NLPZ, celekoksyl może prowadzić do wystąpienia lub nasilenia nadciśnienia tętniczego, co może przyczynić się do zwiększonej częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dlatego, należy uważnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi rozpoczynając leczenie oraz później w trakcie terapii.

Wpływ na wątrobę i nerki

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby, a szczególnie zaburzenia czynności serca są bardziej prawdopodobne u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego należy ich objąć odpowiednią opieką medyczną.

Leki z grupy NLPZ, w tym celekoksyl, mogą działać toksycznie na nerki. Badania kliniczne celekoksylu wykazały, że wywiera on podobne działanie na nerki, jak inne leki z grupy NLPZ, z którymi był porównywany. Do grupy największego ryzyka wystąpienia toksycznego działania na nerki

należą pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością serca, zaburzeniami czynności wątroby, pacjenci stosujący diuretyki, inhibitory ACE, leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II, oraz pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.5). Takich pacjentów należy uważnie kontrolować w trakcie leczenia celekoksybem.

Podczas stosowania celekoksybu zgłoszono kilka przypadków ciężkich reakcji ze strony wątroby, w tym piorunujące zapalenie wątroby (niekiedy zakończone zgonem), martwicę wątroby, niewydolność wątroby (niekiedy zakończoną zgonem lub wymagającą przeszczepu wątroby). W tych przypadkach, w których znany był czas leczenia poprzedzający wystąpienie zdarzenia, większość ciężkich zdarzeń niepożądanych ze strony wątroby miała miejsce w pierwszym miesiącu od rozpoczęcia leczenia celekoksybem (patrz punkt 4.8).

Jeżeli podczas leczenia nastąpi pogorszenie czynności opisanych powyżej układów i (lub) narządów, należy podjąć stosowne leczenie oraz rozważyć przerwanie leczenia celekoksybem.

Hamowanie cytochromu CYP2D6

Celekoksyb hamuje cytochrom CYP2D6. Mimo, że nie jest on silnym inhibitorem tego enzymu, może okazać się konieczne zmniejszenie indywidualnie ustalonej dawki produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2D6 (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z zaburzonym metabolizmem zależnym od cytochromu CYP2C9

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których stwierdzono zmniejszoną aktywność cytochromu CYP2C9 (patrz punkt 5.2).

Objawy skórne i ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości

Bardzo rzadko w związku ze stosowaniem celekoksybu zgłaszano ciężkie reakcje skórne, niektóre zakończone zgonem pacjenta, w tym złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwice oddzielające się naskórka (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia tych działań jest największe prawdopodobnie na początku terapii: w większości wypadków powikłania pojawiły się w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. U pacjentów otrzymujących celekoksyb zgłaszano wystąpienie ciężkich reakcji nadwrażliwości (w tym reakcję anafilaktyczną, obrzęk naczynioruchowy i wysypkę polekową z eozynofilią i objawami uogólnionymi (ang. *DRESS*) lub zespół nadwrażliwości) (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia ciężkich objawów skórnych lub reakcji uczuleniowej może być większe u pacjentów z nadwrażliwością na sulfonamidy lub inne leki w wywiadzie, (patrz punkt 4.3). Należy przerwać stosowanie celekoksybu w przypadku wystąpienia pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości.

Informacje ogólne

Celekoksyb może maskować gorączkę i inne objawy stanu zapalnego.

Stosowanie z lekami przeciwzakrzepowymi

U pacjentów leczonych jednocześnie celekoksybem i warfaryną zgłaszano przypadki poważnych krwawień, niekiedy prowadzących do zgonu. W trakcie leczenia skojarzonego zgłaszano wydłużenie czasu protrombinowego (PT). Z tego powodu należy uważnie obserwować wskaźnik PT u pacjentów przyjmujących warfarynę lub inne doustne leki przeciwzakrzepowe będące pochodnymi kumaryny, zwłaszcza w momencie rozpoczęcia leczenia celekoksybem lub po zmianie dawki celekoksybu (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie leków przeciwzakrzepowych z lekami z grupy NLPZ może zwiększać ryzyko krwawienia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania celekoksybu jednocześnie z warfaryną lub innymi lekami przeciwzakrzepowymi, w tym lekami przeciwzakrzepowymi nowej generacji (np. apiksabanem, dabigatranem i rywaroksabanem).

Zawartość laktozy

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy

Zawartość sodu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Leki przeciwzakrzepowe

U pacjentów otrzymujących warfarynę lub inne leki o działaniu antyagregacyjnym należy monitorować działanie przeciwzakrzepowe, szczególnie w okresie pierwszych kilku dni po rozpoczęciu leczenia lub po zmianie dawki celekoksylu, ponieważ u tych pacjentów występuje zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych. Dlatego, u pacjentów stosujących doustne leki przeciwzakrzepowe należy kontrolować czas protrombinowy (PT), szczególnie podczas pierwszych kilku dni po rozpoczęciu terapii lub po zmianie dawki celekoksylu (patrz punkt 4.4). Opisywano przypadki krwawień związanych z wydłużeniem czasu protrombinowego u pacjentów, głównie w podeszłym wieku, przyjmujących jednocześnie warfarynę i celekoksyl. Niektóre z nich zakończyły się zgonem.

Leki przeciwnadciśnieniowe

NLPZ mogą zmniejszać skuteczność przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych, w tym inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II, leków moczopędnych i beta-adrenolitycznych. Tak jak w przypadku stosowania NLPZ w monoterapii, podczas leczenia inhibitorami ACE, antagonistami receptora angiotensyny II i/lub diuretykami w skojarzeniu z NLPZ, w tym z celekoksylem, ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, która jest zazwyczaj odwracalna, może być zwiększone u niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. u pacjentów odwodnionych, leczonych diuretykami lub w podeszłym wieku) (patrz punkt 4.4). Dlatego, należy zachować ostrożność stosując leczenie skojarzone, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy pamiętać o kontrolowaniu czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i okresowo w trakcie leczenia.

W 28-dniowym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stopnia I lub II, otrzymujących lizynopryl, podawanie celekoksylu w dawce 200 mg dwa razy na dobę nie spowodowało istotnego klinicznie wzrostu średniego dobowego ciśnienia skurczowego ani rozkurczowego, mierzonego w trakcie 24-godzinnej pomiaru ambulatoryjnego, w porównaniu do grupy placebo. Podczas badania 48% pacjentów przyjmujących celekoksyl w dawce 200 mg dwa razy na dobę, uznano za opornych na lizynopryl (oporność definiowano jako ciśnienie rozkurczowe mierzone mankietem ciśnieniowym >90 mmHg lub wzrost tego parametru o >10% w stosunku do wartości początkowych) w porównaniu do 27% pacjentów w grupie placebo; różnica ta była istotna statystycznie.

Cyklosporyna i takrolimus

Jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ z cyklosporyną lub takrolimusem może nasilać szkodliwy wpływ na nerki odpowiednio cyklosporyny lub takrolimusu. Należy monitorować czynność nerek w przypadku jednoczesnego stosowania celekoksylu z którymkolwiek z wymienionych produktów leczniczych.

Kwas acetylosalicylowy

Celekoksyl może być stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym podawanym w niewielkich

dawkach, nie może być jednak stosowany zamiast kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce chorób układu krążenia. W dotychczas przeprowadzonych badaniach wykazano, że tak jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, podczas stosowania celekoksylu w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w niewielkich dawkach ryzyko wystąpienia owrzodzeń przewodu pokarmowego lub innych działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego jest większe niż podczas stosowania celekoksylu w monoterapii (patrz punkt 5.1).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ celekoksylu na inne produkty lecznicze

Hamowanie CYP2D6

Celekoksyl jest inhibitorem cytochromu CYP2D6. Stężenia w osoczu produktów leczniczych, które są substratami tego enzymu, mogą zwiększać się podczas jednoczesnego stosowania z celekoksylem. Do leków metabolizowanych przez CYP2D6 należą między innymi leki przeciwdepresyjne (trójcykliczne i selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny), neuroleptyki i leki przeciwwarytmiczne. Może być konieczne zmniejszenie indywidualnie ustalonej dawki substratu CYP2D6 po rozpoczęciu leczenia celekoksylem lub zwiększenie jej po zakończeniu terapii celekoksylem.

Jednoczesne podawanie celekoksylu w dawce 200 mg dwa razy na dobę powodowało 2,6-krotne i 1,5-krotne zwiększenie stężenia odpowiednio dekstrometofanu i metoprololu (substratów CYP2D6) w osoczu. Ten wzrost stężenia jest wynikiem hamowania metabolizmu substratów CYP2D6 przez celekoksyl.

Hamowanie CYP2C19

W badaniach *in vitro* wykazano zdolność celekoksylu do hamowania metabolizmu katalizowanego przez cytochrom CYP2C19. Nie wiadomo jakie jest kliniczne znaczenie tych obserwacji. Przykładami produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2C19 są diazepam, cytalopram i imipramina.

Metotreksat

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów nie stwierdzono, aby celekoksyl w sposób istotny klinicznie wpływał na farmakokinetykę (klirens osoczowy lub nerkowy) metotreksatu (w dawkach stosowanych w reumatologii). W przypadku jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych, należy jednak rozważyć odpowiednią kontrolę toksycznego działania metotreksatu.

Lit

U zdrowych osób, jednoczesne stosowanie celekoksylu w dawce 200 mg dwa razy na dobę oraz 450 mg litu dwa razy na dobę powodowało zwiększenie C_{max} litu średnio o 16% i AUC litu średnio o 18%.

Dlatego należy dokładnie obserwować stan pacjentów przyjmujących związki litu, podczas rozpoczynania lub po zakończeniu leczenia celekoksylem.

Doustne środki antykoncepcyjne

W badaniu interakcji celekoksyl nie wywierał istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (1 mg noretysteronu/35 µg etynyloestradiolu).

Glibenklamid/tolbutamid

Celekoksyl nie wpływa, w zakresie istotnym klinicznie, na farmakokinetykę tolbutamidu (substrat CYP2C9) i glibenklamidu.

Wpływ innych produktów leczniczych na celekoksyl

Pacjenci z zaburzonym metabolizmem zależnym od cytochromu CYP2C9

U osób z zaburzonym metabolizmem zależnym od cytochromu CYP2C9 i ze zwiększoną ekspozycją ogólnoustrojową na celekoksyb, jednoczesne podawanie leków będących inhibitorami CYP2C9, takich jak flukonazol, może prowadzić do dalszego zwiększenia ekspozycji na celekoksyb. U pacjentów z upośledzeniem metabolizmu zależnego od cytochromu CYP2C9 należy unikać takiego leczenia skojarzonego (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Inhibitory i induktory CYP2C9

Ponieważ celekoksyb jest metabolizowany głównie przez cytochrom CYP2C9, należy zmniejszyć o połowę jego dawkę u pacjentów otrzymujących flukonazol. Jednoczesne zastosowanie pojedynczej dawki 200 mg celekoksylu i 200 mg raz na dobę flukonazolu, który jest silnym inhibitorem CYP2C9, powodowało zwiększenie C_{max} i AUC celekoksylu średnio o 60% i 130%. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP2C9, takich jak ryfampicyna, karbamazepina i barbiturany, może zmniejszać stężenie celekoksylu w osoczu.

Ketokonazol i leki zobojętniające

Nie zaobserwowano, aby ketokonazol lub leki zobojętniające wpływały na farmakokinetykę celekoksylu.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W badaniach na zwierzętach (szczury i króliki) wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym powodowanie wad rozwojowych (patrz punkty 4.3 i 5.3). Hamowanie syntezy prostaglandyn może wywierać niekorzystny wpływ na przebieg ciąży. Dane uzyskane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko samoistnego poronienia po zastosowaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnym etapie ciąży. Nie wiadomo, czy istnieje potencjalne ryzyko dla przebiegu ciąży u ludzi, nie można go jednak wykluczyć. Celekoksyb, tak jak inne produkty lecznicze hamujące syntezę prostaglandyn, może wywoływać atonię macicy i przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego w ostatnim trymestrze ciąży.

Leki z grupy NLPZ, w tym celekoksyb, stosowane w drugim lub trzecim trymestrze ciąży mogą powodować zaburzenia czynności nerek u płodu, co może przyczyniać się do zmniejszenia ilości płynu owodniowego lub, w ciężkich przypadkach, do małowodzia. Takie efekty mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia i zwykle są odwracalne.

Stosowanie celekoksylu jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym (patrz punkty 4.3 i 4.4). Jeśli kobieta zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, należy przerwać podawanie celekoksylu.

Karmienie piersią

Celekoksyb przenika do mleka karmiących szczurów w stężeniach podobnych do stężeń produktu w osoczu. Na podstawie ograniczonej liczby przypadków podania celekoksylu kobietom karmiącym piersią zaobserwowano, że produkt w bardzo niewielkim stopniu przenika do mleka ludzkiego. Nie należy stosować produktu leczniczego u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Ze względu na mechanizm działania stosowanie leków z grupy NLPZ, w tym celekoksybu, może opóźniać lub uniemożliwiać pęknięcie pęcherzyków Graffa, co u niektórych kobiet wiązało się z odwracalną niepłodnością.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci, u których podczas stosowania produktu leczniczego CELBIC występują zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego) lub senność, nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W **Tabeli 1** wymieniono działania niepożądane, uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Dane pochodzą z następujących źródeł:

- Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów i reumatoidalnym zapaleniem stawów, z częstotliwością większą niż 0,01% i obserwowane częściej niż po podaniu placebo, w ramach 12 badań klinicznych trwających maksymalnie 12 tygodni, z grupą kontrolną otrzymującą placebo i (lub) substancję czynną, w dawkach dobowych od 100 mg do 800 mg. W dodatkowych badaniach klinicznych, w których celekoksyb porównywano z innymi nioselektywnymi lekami z grupy NLPZ, około 7 400 pacjentów z zapaleniem stawów otrzymywało celekoksyb w dawkach dobowych do 800 mg. 2 300 spośród uczestników przyjmowało celekoksyb przez rok lub dłużej. Działania niepożądane celekoksybu, jakie obserwowano podczas tych dodatkowych badań były takie same, jak u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów oraz reumatoidalnym zapaleniem stawów, które wymieniono w **Tabeli 1**.
- Działania niepożądane występujące częściej niż w grupie placebo, zaobserwowane w długoterminowych badaniach nad zapobieganiem polipom gruczolakowatym, trwających maksymalnie 3 lata, w których podawano celekoksyb w dawkach 400 mg na dobę (badania APC [Celekoksyb w zapobieganiu sporadycznie występującym gruczolakom okrężnicy i odbytnicy] i PreSAP [Zapobieganie sporadycznie występującym polipom gruczolakowatym okrężnicy i odbytnicy]; patrz punkt 5.1, Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe – długoterminowe badania obejmujące pacjentów ze sporadycznie występującymi polipami gruczolakowatymi).
- Działania niepożądane spontanicznie zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu w okresie, w którym szacuje się, że >70 milionów pacjentów otrzymywało celekoksyb (w różnych dawkach, różnym czasie trwania leczenia oraz różnych wskazaniach). Mimo, że były to działania niepożądane zgłaszane po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu, do oszacowania częstości ich występowania wykorzystano dane z badań klinicznych. Częstości określono w oparciu o wyniki metaanalizy skumulowanych danych z badań, w których celekoksyb stosowało ogółem 38 102 pacjentów.

Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane w ramach badań klinicznych celekoksybu oraz po wprowadzeniu leku do obrotu (Preferowane terminy MedDRA)^{1,2}

Klasyfikacja wg układów i narządów	Częstość występowania działania niepożądanego produktu leczniczego					
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie zatok, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość	Leukopenia, małopłytkowość	Niedokrwistość aplastyczna ⁴	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość			Wstrząs anafilaktyczny ⁴ , reakcja anafilaktyczna ⁴	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hyperkaliemia			
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna	Niepokój, depresja, zmęczenie	Stan splątania, omamy ⁴		
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, hipertonia (wzmoczone napięcie mięśni), ból głowy ⁴	Udar mózgu ¹ , parestezje, senność	Ataksja, zaburzenia smaku	Krwotok wewnątrzczaszkowy (w tym krwotok wewnątrzczaszkowy prowadzący do zgonu) ⁴ , zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych jałowe ⁴ , padaczka (w tym nasilenie przebiegu padaczki) ⁴ , utrata smaku ⁴ , utrata węchu ⁴	
Zaburzenia oka			Niewyraźne widzenie,	Krwotok do wnętrza oka ⁴	Zamknięcie tętnicy	

			zapalenie spojówek ⁴		siatkówkowej ⁴ , zamknięcie żyły siatkówkowej ⁴	
Zaburzenia ucha i błędnika			Szumy uszne, niedosłuch ¹			
Zaburzenia serca		Zawał mięśnia sercowego ¹	Niewydolność serca, kołatanie, częstoskurcz	Arytmia ⁴		
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze ¹ (w tym nasilenie nadciśnienia tętniczego)			Zatorowość płucna ⁴ , uderzenia gorąca ⁴	Zapalenie naczyń ⁴	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie błony śluzowej nosa, kaszel, duszność ¹	Skurcz oskrzeli ⁴	Zapalenie płuc ⁴		
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności ⁴ , ból brzucha, biegunka, niestrawność, wzdęcia z oddawaniem gazów, wymioty ¹ , dysfagia ¹	Zaparcia, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenia w obrębie żołądka i jelit (w tym pogorszenie przebiegu zapalenia w obrębie żołądka i jelit), odbijanie ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazów	Krwotok z przewodu pokarmowego ⁴ , wrzód dwunastnicy, wrzód żołądka, wrzód przełyku, wrzód jelita cienkiego, wrzód jelita grubego, perforacja jelit, zapalenie przełyku, smołowate stolce, zapalenie trzustki, zapalenie okrężnicy ⁴		

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (w tym zwiększenie aktywności AspAT i AlAT)	Zapalenie wątroby ⁴	Niewydolność wątroby ⁴ (czasami zakończona zgonem lub wymagająca przeszczepu), zapalenie wątroby piorunujące ⁴ (niekiedy zakończone zgonem), martwica wątroby ⁴ , cholestaza ⁴ , zapalenie wątroby cholestatyczne ⁴ , żółtaczką ⁴	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, świąd (w tym świąd uogólniony)	Pokrzywka, wylewy podskórne ⁴	Obrzęk naczynioruchowy ⁴ , łysienie, uczulenie na światło	Zapalenie skóry złuszczone ⁴ , rumień wielopostaciowy ⁴ , zespół Stevens-Johnsona ⁴ , toksyczne martwice oddzielanie się naskórka ⁴ , reakcja na lek z eozynofilią i objawami uogólnionymi (ang. DRESS) ⁴ , ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP) ⁴ , pęcherzowe zapalenie skóry ⁴	

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów ⁴	Skurcze mięśni (kurcze nóg)		Zapalenie mięśni ⁴	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększone stężenie mocznika we krwi	Ostra niewydolność nerek ⁴ , hiponatremia ⁴	Śródmiąższowe zapalenie nerek ⁴ , zespół nerczycowy ⁴ , zapalenie kłębuszków nerkowych, submikroskopowe ⁴	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Zaburzenia menstruacyjne ⁴		Niepłodność kobiet (zmniejszenie płodności u kobiet) ³
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Objawy grypopodobne, (choroba grypopodobna), obrzęki obwodowe/retencja płynów	Obrzęk twarzy, ból w klatce piersiowej ⁴			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Uraz (przypadkowy uraz)				

	¹ Działania niepożądane, obserwowane w 2 badaniach klinicznych dotyczących zapobiegania polipom gruczolakowatym, trwających maksymalnie 3 lata, w których podawano celekoksyb w dawce dobowej 400 mg (badania APC – ang. <i>Adenoma Prevention with Celecoxib</i>; Celekoksyb w zapobieganiu występującym sporadycznie gruczolakom okrężnicy i odbytnicy i PreSAP, ang. <i>Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps</i> - Zapobieganie występującym sporadycznie polipom gruczolakowatym okrężnicy i odbytnicy). Działania niepożądane wymienione powyżej występujące w badaniach dotyczących zapobieganiu polipom gruczolakowatym to wyłącznie działania, które zostały wcześniej stwierdzone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, lub występowały częściej niż w badaniach zapalenia stawów. ² Wcześniej nieznane działania niepożądane, obserwowane w badaniach zapobiegania polipom gruczolakowatym, u pacjentów otrzymujących celekoksyb w dawce dobowej 400 mg w ramach 2 badań klinicznych trwających maksymalnie 3 lata (badania APC i PreSAP): Często: dławica piersiowa, zespół jelita drażliwego, kamica nerkowa, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, łagodny rozrost gruczołu krokowego, zwiększenie masy ciała. Niezbyt często: zakażenie bakterią <i>Helicobacter</i>, półpasiec, róża, odoskrzelowe zapalenie płuc, zapalenie błędnika, infekcje dziąseł, tłuszczaki, męt w ciele szklistym, krwotok spojówkowy, zakrzepica żył głębokich, dysfonia, krwotok hemoroidalny, częste oddawanie stolca, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, alergiczne zapalenie skóry, torbiele galaretowate, oddawanie moczu w nocy, krwotok z dróg rodnych, tkliwość piersi, złamania kończyn dolnych, zwiększone stężenie sodu we krwi. ³ Kobiety, które zamierzają zajść w ciążę, zostały wykluczone ze wszystkich badań, dlatego sprawdzanie bazy danych pod kątem częstości występowania tego działania niepożądanego było bezcelowe. ⁴ Częstości określono w oparciu o wyniki metaanalizy skumulowanych danych z badań, w których celekoksyb stosowało ogółem 38 102 pacjentów.
--	---

W ostatecznych danych (po zweryfikowaniu) z badań APC i PreSAP u pacjentów otrzymujących celekoksyb w dawce 400 mg na dobę przez okres do 3 lat (połączone dane z obu badań; wyniki z poszczególnych badań patrz punkt 5.1) liczba zawałów mięśnia sercowego w porównaniu z placebo wynosiła 7,6 przypadków na 1000 pacjentów (niezbyt często). Udary (niezależnie od typu) nie zostały odnotowane z większą częstością w porównaniu do placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych klinicznych dotyczących przedawkowania celekoksylu. Pojedyncze dawki do 1200 mg i wielokrotne dawki do 1200 mg dwa razy na dobę podawano zdrowym ochotnikom przez okres 9 dni. Nie obserwowano wówczas istotnych klinicznie działań niepożądanych. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy zastosować właściwe leczenie wspomagające, np. usunięcie treści żołądkowej, kontrola stanu klinicznego a w razie konieczności wdrożenie leczenia objawowego. Ze względu na duży stopień wiązania z białkami, dializa nie wydaje się być skuteczną metodą usuwania produktu z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Niesteroidowe leki przeciwzapalne i leki przeciwreumatyczne, NLPZ, koksylu; Kod ATC: M01AH01.

Mechanizm działania

Celekoksyl jest selektywnym inhibitorem cyklooksygenazy typu 2 (COX 2), stosowanym doustnie, w zakresie dawek terapeutycznych od 200 mg do 400 mg na dobę. Po zastosowaniu celekoksylu w zakresie dawek terapeutycznych u zdrowych ochotników nie obserwowano statystycznie istotnego hamowania COX-1 (ocenianego *ex vivo* jako zdolność do hamowania powstawania tromboksanu B₂ [TxB₂]).

Działanie farmakodynamiczne

Cyklooksygenaza odpowiada za powstawanie prostaglandyn. Zidentyfikowano dwie izoformy cyklooksygenazy, COX-1 i COX-2. COX-2 jest izoformą enzymu indukowaną pod wpływem bodźców prozapalnych i uważa się, że jest ona odpowiedzialna przede wszystkim za syntezę prostanoidowych mediatorów bólu, stanu zapalnego i gorączki. COX-2 bierze również udział w owulacji, implantacji oraz zamknięciu przewodu tętniczego, wpływa na regulację czynności nerek i ośrodkowego układu nerwowego (wywoływanie gorączki, odczuwanie bólu, funkcje poznawcze). Może również wpływać na proces gojenia wrzodów trawiennych. Stwierdzono obecność COX-2 w tkankach otaczających wrzody żołądka u ludzi, ale nie ustalono, jakie to może mieć znaczenie w procesie gojenia wrzodu.

Różnica we właściwościach antyagregacyjnych między niektórymi NLPZ będącymi inhibitorami COX-1 i selektywnymi inhibitorami COX-2 może mieć znaczenie kliniczne u pacjentów należących do grupy ryzyka zaburzeń zatorowo-zakrzepowych. Selektywne inhibitory COX-2 hamują proces ogólnoustrojowego (i w związku z tym, prawdopodobnie śródbłonowego) powstawania prostacyklin, jednocześnie nie oddziałując na tromboksan w płytkach krwi.

Celekoksyl jest pirazolem z dwoma grupami aryłowymi, chemicznie podobnym do innych nie aminoarylowych sulfonamidów (np. tiazydów, furosemidu), różniącym się od sulfonamidów aminoarylowych (np. sulfametoksazolu i innych antybiotyków sulfonamidowych).

Po zastosowaniu dużych dawek celekoksylu obserwowano zależny od dawki wpływ na syntezę TxB₂. Natomiast, w niewielkim badaniu z udziałem zdrowych ochotników, którym podawano wielokrotne dawki 600 mg celekoksylu dwa razy na dobę (dawka 3-krotnie większa od największej zalecanej), celekoksyl nie wpływał na agregację płytek i czas krwawienia, w porównaniu do placebo.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono kilka badań klinicznych w celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania celekoksylu w chorobie zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa. Celekoksyl oceniano w leczeniu stanu zapalnego i bólu w chorobie zwyrodnieniowej stawu kolanowego i biodrowego u około 4 200 pacjentów w ramach badaniach z placebo w grupie kontrolnej oraz z aktywną grupą kontrolną, trwających maksymalnie 12 tygodni. Celekoksyl oceniano również w leczeniu stanu zapalnego i bólu w reumatoidalnym zapaleniu stawów u około 2 100 pacjentów, w badaniach z placebo w grupie kontrolnej oraz z aktywną grupą kontrolną, trwających maksymalnie 24 tygodnie. Celekoksyl w dawce 200 mg do 400 mg łagodzi ból w ciągu 24 godzin od podania. Skuteczność celekoksylu w leczeniu stanów zapalnych oraz bólu w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa oceniano w badaniach z grupą kontrolną placebo oraz z aktywnym komparatorem, trwających maksymalnie 12 tygodni, w których wzięło udział 896 pacjentów. Badania te wykazały, że celekoksyl podawany w dawkach 100 mg dwa razy na dobę i 200 mg raz na dobę, oraz 200 mg dwa razy na dobę i 400 mg raz na dobę, w znacznym stopniu łagodzi ból, zmniejsza ogólną aktywność choroby i wpływa na poprawę sprawności ruchowej w przebiegu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

W 5 randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, u około 4 500 pacjentów, u których w momencie rozpoczęcia badań nie stwierdzono owrzodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego, przeprowadzono planową endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego. W badaniach tych pacjenci otrzymywali celekoksyl w dawce od 50 mg do 400 mg dwa razy na dobę. W 12-tygodniowych badaniach endoskopowych, stosowanie celekoksylu (100 mg do 800 mg na dobę) wiązało się ze znacząco mniejszym ryzykiem owrzodzenia żołądka lub dwunastnicy w porównaniu z naproksenem (1000 mg na dobę) i ibuprofenem (2400 mg na dobę). Dane dotyczące porównania z diklofenakiem (150 mg na dobę) są sprzeczne. W dwóch 12-tygodniowych badaniach, odsetek pacjentów z potwierdzonym endoskopowo owrzodzeniem żołądka lub dwunastnicy, nie różnił się istotnie w grupie placebo i w grupie przyjmującej celekoksyl w dawkach 200 mg dwa razy na dobę i 400 mg dwa razy na dobę.

W prospektywnym badaniu oceniającym bezpieczeństwo długotrwałego stosowania celekoksylu (6 do 15 miesięcy, badanie CLASS), 5 800 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów i 2 200 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmowało celekoksyl w dawce 400 mg dwa razy na dobę (dawki odpowiednio 4- i 2-krotnie większe od zalecanych w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów i reumatoidalnego zapalenia stawów), ibuprofen w dawce 800 mg trzy razy na dobę lub diklofenak w dawce 75 mg dwa razy na dobę (w obydwu przypadkach są to dawki terapeutyczne). 22% pacjentów biorących udział w badaniu przyjmowało jednocześnie małą dawkę kwasu acetylosalicylowego (≤ 325 mg na dobę), przede wszystkim jako profilaktykę chorób układu krążenia. Nie stwierdzono istotnych różnic w pierwszorzędnym punkcie końcowym, którym była częstość występowania powikłanych owrzodzeń (zdefiniowanych jako krwawienia w przewodzie pokarmowym, perforacje lub zwężenie odźwiernika) pomiędzy celekoksylem a ibuprofenem, oraz celekoksylem a diklofenakiem. W całej grupie przyjmującej NLPZ, ryzyko wystąpienia powikłanych owrzodzeń nie różniło się statystycznie od ryzyka w grupie otrzymującej celekoksyl (względne ryzyko wynosiło 0,77; 95% CI 0,41–1,46 w całkowitym czasie trwania badania). Częstość występowania powikłanych i objawowych owrzodzeń (złożony punkt końcowy badania) była znacząco mniejsza w grupie przyjmującej celekoksyl w porównaniu do całej grupy przyjmującej NLPZ (względne ryzyko wynosiło 0,66, 95% CI 0,45–0,97), nie było jednak istotnej różnicy między celekoksylem a diklofenakiem. U pacjentów przyjmujących celekoksyl jednocześnie z niewielkimi dawkami kwasu acetylosalicylowego częstość występowania powikłanych owrzodzeń była 4-krotnie większa, w porównaniu do celekoksylu stosowanego w monoterapii. Częstość występowania istotnego klinicznie obniżenia stężenia hemoglobiny, potwierdzonego powtórным testem, była znacząco mniejsza u pacjentów przyjmujących celekoksyl w

porównaniu z grupą przyjmującą NLPZ, względne ryzyko wynosiło 0,29, 95% CI 0,17-0,48. Znacząco mniejsza częstość występowania tego zdarzenia utrzymywała się zarówno w przypadku stosowania celekoksylu w monoterapii jak i w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym.

W prospektywnym, randomizowanym, 24-tygodniowym badaniu oceniającym bezpieczeństwo terapii z udziałem pacjentów w wieku ≥ 60 lat lub pacjentów z chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy w wywiadzie (z wyłączeniem pacjentów stosujących kwas acetylosalicylowy), odsetek pacjentów z obniżonym stężeniem hemoglobiny (≤ 2 g/dl) i (lub) zmniejszonym hematokrytem (≤ 10 %) spowodowanym przez potwierdzone lub podejrzewane krwawienie z przewodu pokarmowego był mniejszy w przypadku pacjentów otrzymujących celekoksyl w dawce 200 mg dwa razy na dobę (N=2238), niż w przypadku pacjentów otrzymujących diklofenak SR w dawce 75 mg dwa razy na dobę i omeprazol w dawce 20 mg raz na dobę (N=2246) (0,2% vs 1,1% w przypadku potwierdzonego krwawienia z przewodu pokarmowego, $p=0,004$; 0,4% vs 2,4% w przypadku podejrzewanego krwawienia z przewodu pokarmowego, $p=0,0001$). Częstość występowania widocznych w obrazie klinicznym powikłań ze strony przewodu pokarmowego, takich jak perforacja, niedrożność czy krwawienia, była bardzo mała i nie różniła się pomiędzy badanymi grupami (4–5 przypadków na grupę).

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe – długoterminowe badania z udziałem pacjentów ze sporadycznie występującymi polipami gruczolakowatymi

Przeprowadzono dwa badania z udziałem pacjentów ze sporadycznie występującymi polipami gruczolakowatymi, otrzymujących celekoksyl, tj. badanie APC (Celekoksyl w zapobieganiu sporadycznie występującym gruczolakom okrężnicy i odbytnicy) oraz badanie PreSAP (Zapobieganie sporadycznie występującym polipom gruczolakowatym okrężnicy i odbytnicy). W badaniu APC, w ciągu 3 lat trwania leczenia obserwowano zależny od dawki wzrost częstości dla złożonego punktu końcowego – zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru (po zweryfikowaniu) po podaniu celekoksylu, w porównaniu do placebo. Badanie PreSAP nie wykazało statystycznie istotnego zwiększenia ryzyka dla tego samego kryterium złożonego.

W badaniu APC względne ryzyko, w porównaniu do placebo, dla złożonego punktu końcowego jakim był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar (po zweryfikowaniu), wynosiło 3,4 (przedział ufności 95% 1,4–8,5) w grupie otrzymującej celekoksyl w dawce 400 mg dwa razy na dobę, oraz 2,8 (przedział ufności 95% 1,1–7,2) w grupie otrzymującej celekoksyl w dawce 200 mg dwa razy na dobę. Skumulowane wartości dla tego złożonego punktu końcowego po 3 latach wynosiły odpowiednio 3,0% (20/671 pacjentów) oraz 2,5% (17/685 pacjentów), w porównaniu do 0,9% (6/679 pacjentów) w przypadku placebo.

Obserwowane zwiększenie względnego ryzyka w obydwóch grupach badanych schematów dawkowania celekoksylu wynikały głównie ze wzrostu częstości występowania zawału serca.

W badaniu PreSAP, względne ryzyko w porównaniu do placebo dla tego samego złożonego punktu końcowego wynosiło 1,2 (przedział ufności 95% 0,6–2,4) przy dawkowaniu celekoksylu 400 mg raz na dobę. Skumulowane wartości dla tego złożonego punktu końcowego po 3 latach wynosiły 2,3% (21/933 pacjentów), w porównaniu do 1,9% (12/628 pacjentów), w przypadku placebo. Częstość występowania zawału mięśnia sercowego (po zweryfikowaniu) wynosiła 1,0% (9/933 pacjentów), w grupie otrzymującej celekoksyl w dawce 400 mg raz na dobę i 0,6% (4/628 pacjentów), grupie otrzymującej placebo.

Dane pochodzące z trzeciego długoterminowego badania ADAPT (Badanie dotyczące zapobiegania chorobie Alzheimera przez podawanie leków przeciwzapalnych) nie wykazały istotnie zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego podczas podawania celekoksylu w dawce 200 mg dwa razy na dobę w porównaniu do placebo. Ryzyko względne w porównaniu do placebo dla podobnego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar) wynosiło 1,14 (przedział

ufości 95% 0,61 – 2,12) po dawce celekoksylu 200 mg dwa razy na dobę. Częstość występowania zawału mięśnia sercowego wynosiła 1,1% (8/717 pacjentów), w grupie otrzymującej celekoksyl w dawce 200 mg dwa razy na dobę i 1,2% (13/1070 pacjentów), w grupie otrzymującej placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Celekoksyl jest dobrze wchłaniany, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 2-3 godzinach. Podanie wraz z posiłkiem (zwłaszcza wysokotłuszczowym) opóźnia wchłanianie celekoksylu o około 1 godzinę, powodując zwiększenie T_{max} do około 4 godzin i zwiększa jego biodostępność o około 20%. U zdrowych dorosłych ochotników całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa (wartość AUC) na celekoksyl nie zmieniała się w zależności, czy celekoksyl był przyjmowany w postaci nienaruszonej kapsułki, czy też zawartość kapsułki wysypywano na mus jabłkowy. Po podaniu zawartości kapsułki wraz z musiem jabłkowym nie stwierdzono istotnych zmian wartości C_{max} , T_{max} ani $T_{1/2}$.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza w zakresie stężeń terapeutycznych wynosi około 97% i nie występuje preferencyjne wiązanie z erytrocytami.

Metabolizm

Metabolizm celekoksylu odbywa się głównie przy udziale cytochromu P450 2C9. W ludzkim osoczu zidentyfikowano trzy metabolity, nieaktywne jako inhibitory COX-1 lub COX-2, tj. pierwszorzędowy alkohol, odpowiedni kwas karboksylowy oraz jego koniugat glukuronidowy. Aktywność cytochromu P450 2C9 jest obniżona u pacjentów z polimorfizmem genetycznym, prowadzącym do zmniejszonej aktywności enzymów, na przykład u pacjentów z homozygotyczną formą polimorfizmu CYP2C9*3. W badaniu farmakokinetyki celekoksylu, podawanego w dawce 200 mg raz na dobę zdrowym ochotnikom, zdiagnozowanym genotypowo jako CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, lub CYP2C9*3/*3, mediany C_{max} oraz AUC₀₋₂₄ celekoksylu w 7. dniu leczenia były zwiększone odpowiednio około 4-krotnie i 7-krotnie u ochotników zdiagnozowanych genotypowo jako CYP2C9*3/*3, w porównaniu do innych genotypów. W trzech niezależnych badaniach z zastosowaniem dawki jednorazowej, w których uczestniczyło łącznie 5 pacjentów zdiagnozowanych genotypowo jako CYP2C9*3/*3, wartość AUC₀₋₂₄ po podaniu jednokrotnym była zwiększona około 3-krotnie w porównaniu do osób z prawidłowym metabolizmem. Szacuje się, że w zależności od grupy etnicznej, częstość występowania homozygotycznego genotypu *3/*3 wynosi 0,3–1,0 %.

Należy zachować ostrożność stosując celekoksyl u pacjentów, u których stwierdzono lub u których podejrzewa się, na podstawie dotychczasowej historii choroby pacjenta i (lub) doświadczenia ze stosowaniem innych substratów enzymu CYP2C9, upośledzenie metabolizmu zależnego od cytochromu CYP2C9 (patrz punkt 4.2).

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych celekoksylu pomiędzy osobami w podeszłym wieku rasy afroamerykańskiej i kaukaskiej.

U kobiet w podeszłym wieku (>65 lat) stężenie celekoksylu w osoczu zwiększa się o około 100%.

W porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby, u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono średni wzrost wartości C_{max} celekoksylu o 53%, AUC zaś o 26%.

Wartości te u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wynosiły odpowiednio 41% i 146%. Aktywność metaboliczna u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby najlepiej korelowała ze stężeniem albumin. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie albumin w osoczu 25-35 g/l) leczenie celekoksylem należy rozpocząć od dawki o połowę mniejszej od zalecanej. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi

zaburzeniami czynności wątroby (stężenie albumin w surowicy <25 g/l), dlatego nie należy stosować celekoksylu w tej grupie pacjentów.

Doświadczenie ze stosowaniem celekoksylu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest niewielkie. Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki celekoksylu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jednak wydaje się mało prawdopodobne, aby była ona znacząco zmieniona u tych pacjentów. Dlatego zaleca się ostrożność stosując celekoksyl u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ciężka niewydolność nerek stanowi przeciwwskazanie do stosowania celekoksylu.

Eliminacja

Główną drogą eliminacji celekoksylu jest jego metabolizm. Poniżej 1% dawki jest wydalone wraz z moczem w postaci niezmienionej. Różnice osobnicze dotyczące ekspozycji na celekoksyl mogą być nawet dziesięciokrotne. Celekoksyl podawany w zakresie dawek terapeutycznych ma farmakokinetykę niezależną od dawki i czasu. Okres półtrwania produktu w fazie eliminacji wynosi 8-12 godzin. Stan stacjonarny w osoczu osiągany jest w ciągu 5 dni leczenia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi, w oparciu o konwencjonalne badania toksyczności, mutagenności lub rakotwórczości po podaniu wielokrotnym, poza wynikami opisanymi w punktach 4.4, 4.6 oraz 5.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego. Celekoksyl podawany doustnie w dawkach ≥ 150 mg/kg/dobę (około 2 krotnie wyższa ekspozycja niż u ludzi po podaniu dawki 200 mg dwa razy na dobę, na podstawie wartości AUC_{0-24}), powodował wzrost częstości występowania ubytku przegrody międzykomorowej, rzadkiej choroby, oraz zmian rozwojowych płodu, takich jak zrośnięte żebra, zrośnięty mostek oraz brak mostka w przypadku, gdy króliki były leczone w trakcie organogenezy. Podczas doustnego podawania celekoksylu szczurom w trakcie organogenezy, w dawce ≥ 30 mg/kg/dobę (około 6-krotnie wyższa ekspozycja niż u ludzi po podaniu w dawce 200 mg dwa razy na dobę, na podstawie wartości AUC_{0-24}), zaobserwowano zależny od dawki wzrost częstości występowania przepukliny przeponowej. Było to prawdopodobnie związane z hamowaniem syntezy prostaglandyn. U szczurów, ekspozycja na celekoksyl podczas wczesnego okresu zarodkowego powodowała przed- i poimplantacyjne poronienia oraz zmniejszała przeżycie zarodków.

Celekoksyl przenikał do mleka szczurów. W badaniu na szczurach, obejmującym okres około- i pourodzeniowy, obserwowano szkodliwy wpływ celekoksylu na noworodki.

W 2-letnim badaniu toksyczności na szczurach po zastosowaniu dużych dawek zaobserwowano zwiększenie zakrzepicy niezwiązanej z czynnością nadnerczy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza jednowodna

Hydroksypropyloceluloza

Krospowidon

Powidon

Sodu laurylosiarczan

Magnezu stearynian

Oślonka kapsułki:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Sodu laurylosiarczan

Tusz do nadruku:

Szelak

Indygotyna, lak (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki pakowane są w przezroczyste blistry PVC/PVdC/Aluminium. Opakowanie zawiera 10, 30, 60 lub 100 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.

Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A

05-152 Czosnów

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25011

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

14.12.2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

22.01.2021