

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Celecoxib Accord, 100 mg, kapsułki, twarde

Celecoxib Accord, 200 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 100 mg celekoksylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda kapsułka zawiera 23,56 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Każda kapsułka zawiera 200 mg celekoksylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda kapsułka zawiera 47,12 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

100 mg

Nieprzezroczysta, biała, twarda kapsułka żelatynowa. Na korpusie znajduje się niebieski pasek z białym napisem „C9OX-100”.

200 mg

Nieprzezroczysta, biała, twarda kapsułka żelatynowa. Na korpusie znajduje się żółty pasek z białym napisem „C9OX-200”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz zeszywnięjącego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych.

Decyzję o przepisaniu selektywnego inhibitora cyklooksygenazy (COX-2) należy podejmować na podstawie oceny indywidualnych zagrożeń mogących wystąpić u pacjenta (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Ryzyko powikłań ze strony układu krążenia w związku ze stosowaniem celekoksylu może wzrastać wraz ze zwiększeniem dawki i długością leczenia, z tego względu produkt należy stosować jak najkrócej, w najmniejszej skutecznej dawce dobowej. Należy okresowo dokonywać ponownej oceny potrzeby stosowania produktu łagodzącego objawy oraz stopnia 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 wynosi 200 mg na dobę w jednej lub dwóch dawkach podzielonych.

U niektórych pacjentów, w przypadku nieuzyskania poprawy, zastosowanie dawki 200 mg dwa razy na dobę

może zwiększyć skuteczność. W przypadku nieuzyskania poprawy skuteczności leczenia po dwóch tygodniach, 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 200 mg dwa razy na dobę. W przypadku nieuzyskania poprawy skuteczności terapii po dwóch tygodniach, należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Najczęściej zalecana dawka dobową wynosi 200 mg raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych. U pacjentów, u których złagodzenie objawów jest niewystarczające, bardziej skuteczne może być zwiększenie dawki do 400 mg raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych. W przypadku nieuzyskania poprawy skuteczności terapii po dwóch tygodniach, należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 400 mg we wszystkich wskazaniach.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (>65 lat)

Tak jak u osób dorosłych w wieku poniżej 65 lat, początkowo należy stosować dawkę 200 mg na dobę. W razie potrzeby można ją następnie zwiększyć do 200 mg dwa razy na dobę. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku osób w podeszłym wieku o masie ciała mniejszej niż 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 zależnych od dawki wzrasta, należy zachować ostrożność podając celekoksyb pacjentom, u których stwierdzono lub, u których podejrzewa się upośledzenie metabolizmu zależnego od cytochromu CYP2C9 na podstawie dotychczasowej historii choroby, lub wywiadu zebranego od pacjenta i (lub) doświadczenia ze stosowaniem innych substratów enzymu CYP2C9. Należy rozważyć podanie dawki o połowę mniejszej od zalecanej (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których stężenie albumin w surowicy od 25 g/l do 35 g/l leczenie 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

Doświadczenie ze stosowaniem celekoksylu u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone, dlatego w takich przypadkach należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Ten produkt leczniczy może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku.

Pacjenci mający problemy z połykaniem kapsułek - zawartość kapsułki można wsypać do jogurtu, puddingu ryżowego, musu jabłowego lub rozgniecionego banana. Można schłodzić zawartość kapsułki na łyżeczce z półstałą żywnością (taką jak schłodzony lub zachowujący temperaturę pokojową jogurt, pudding ryżowy, rozgnieciony banan lub mus jabłowy). Natychmiast połknąć, popijając 240 ml wody. Zawartość kapsułki wysypana na jogurt, pudding ryżowy lub mus jabłowy po schłodzeniu (w temperaturze od 2°C do 8°C) zachowuje stabilność przez maksymalnie 6 godzin. Jeśli zawartości jest schłodzona na rozgniecionym bananie, nie może być przechowywana w lodówce i należy ją przyjąć niezwłocznie.

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 lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w tym inhibitorów COX-2.

Okres ciąży i stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkt 4.6). Podczas przeprowadzonych badań na dwóch gatunkach zwierząt okazało się, że celekoksyb powodował wady rozwojowe (patrz punkty 4.6 i 5.3). Potencjalne ryzyko dla ciąży u ludzi nie jest znane, ale nie można go 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 oznaczonym klirensem kreatyniny < 30 ml/min.

Choroba zapalna jelit.

Zastoinowa niewydolność mięśnia sercowego (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 działania niepożądane w obrębie górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego (perforacje, owrzodzenia lub krwawienia), niektóre z nich zakończone zgonem pacjenta. Należy zachować ostrożność u pacjentów z grupy największego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego wywołanych stosowaniem NLPZ: pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów stosujących jednocześnie inne NLPZ lub kwas acetylosalicylowy, glikokortykoidy, nadużywających alkoholu lub pacjentów z chorobami układu pokarmowego w wywiadzie, takimi jak owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego.

Jednoczesne stosowanie celekoksybu i kwasu acetylosalicylowego (nawet, gdy jest przyjmowany w małych dawkach) powoduje dalsze zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (owrzodzenia przewodu pokarmowego, zaburzenia żołądka i jelit).

W długotrwałych badaniach klinicznych, nie wykazano istotnej różnicy pod względem bezpieczeństwa stosowania w odniesieniu do przewodu 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 podawania celekoksybu i leków z grupy NLPZ innych niż kwas acetylosalicylowy.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

W długotrwałym, kontrolowanym placebo badaniu stwierdzono zwiększoną częstość występowania ciężkich incydentów sercowo-naczyniowych, głównie zawału serca, u osób z rzadko występującymi polipami gruczolakowatymi jelita, leczonych celekoksybem w dawkach 200 mg dwa razy na dobę i 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu do placebo (patrz punkt 5.1).

Ryzyko działań niepożądanych w obrębie układu krążenia w związku ze stosowaniem celekoksybu może zwiększać się wraz ze zwiększeniem dawki i długością okresu leczenia, z tego względu produkt należy stosować jak najkrócej, w najmniejszej skutecznej dawce dobowej. Należy okresowo dokonywać ponownej oceny potrzeby stosowania produktu łagodzącego objawy oraz stopnia 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 wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (np. z nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, osoby palące) mogą być leczeni celekoksybem jedynie po dokładnym rozważeniu celowości takiej terapii (patrz punkt 5.1).

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

Zatrzymanie płynów i obrzęki

Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych hamujących syntezę prostaglandyn, obserwuje się zatrzymywanie płynów i obrzęki u pacjentów przyjmujących celekoksyb. Dlatego celekoksyb należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością mięśnia sercowego, zaburzeniami czynności lewej komory lub nadciśnieniem, oraz u pacjentów z istniejącymi uprzednio obrzękami z różnych przyczyn, ponieważ hamowanie prostaglandyn może pogorszyć czynność nerek i doprowadzić do zatrzymywania płynów. Z powodu ryzyka wystąpienia hipowolemii, wymagana jest ostrożność w leczeniu pacjentów przyjmujących leki moczopędne.

Nadciśnienie tętnicze

Podobnie jak wszystkie leki z grupy NLPZ, celekoksyb może prowadzić do wystąpienia nieobecnego dotychczas nadciśnienia tętniczego lub spowodować nasilenie już obecnego nadciśnienia tętniczego, co może przyczynić się do zwiększonej częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Należy uważnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi w początkowym okresie stosowania celekoksybu oraz w trakcie leczenia tym produktem.

Wpływ na wątrobę i nerki

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

Leki z grupy NLPZ, w tym celekoksyb, mogą działać toksycznie na nerki. Badania kliniczne celekoksybu wykazały, że wywiera on podobne działanie na nerki, jak inne leki z grupy NLPZ, z którymi celekoksyb był porównywany. Do grupy największego ryzyka wystąpienia toksycznego działania na nerki należą pacjenci z zaburzoną czynnością nerek, niewydolnością serca, zaburzeniem czynności wątroby, pacjenci stosujący diuretyki, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II, oraz pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.5). Takich pacjentów należy uważnie kontrolować w trakcie leczenia celekoksybem.

W czasie stosowania celekoksybu zgłaszano przypadki ciężkich reakcji ze strony wątroby, obejmujące piorunujące zapalenie wątroby (niekiedy zakończone zgonem), martwicę wątroby, niewydolność wątroby (niekiedy zakończoną zgonem lub wymagającą przeszczepu wątroby). W tych przypadkach, w których znany był okres poprzedzający wystąpienie zdarzenia, większość ciężkich zdarzeń niepożądanych ze strony wątroby rozwijała się w ciągu miesiąca od rozpoczęcia leczenia celekoksybem (patrz punkt 4.8).

Jeżeli podczas leczenia wystąpi pogorszenie czynności opisanych powyżej układów i (lub) narządów, należy podjąć właściwe leczenie lub 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 metabolizowanych przez CYP2D6 (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z zaburzonym metabolizmem zależnym od cytochromu CYP2C9

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

Objawy skórne i reakcje nadwrażliwości układowej

Bardzo rzadko zgłaszano ciężkie, niektóre zakończone zgonem pacjenta, objawy skórne, w tym złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, jako objawy związane z przyjmowaniem celekoksybu (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia tych działań jest prawdopodobnie największe na początku terapii: większość powikłań notowano w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. U pacjentów przyjmujących celekoksyb obserwowano objawy ciężkiej nadwrażliwości (w tym reakcję anafilaktyczną, obrzęk naczynioruchowy i wysypkę polekową z eozynofilią i objawami uogólnionymi (ang. DRESS lub zespół nadwrażliwości) (patrz punkt 4.8). U pacjentów z nadwrażliwością na sulfonamidy lub inne leki w wywiadzie, może występować większe ryzyko wystąpienia ciężkich objawów skórnych lub reakcji uczuleniowej (patrz punkt 4.3). Należy przerwać stosowanie celekoksybu w przypadku wystąpienia pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub jakiegokolwiek innych objawów nadwrażliwości.

Informacje ogólne

Celekoksyb może maskować gorączkę lub inne objawy stanu zapalnego.

Stosowanie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi

U pacjentów leczonych jednocześnie warfaryną zgłaszano przypadki poważnych krwawień, niekiedy prowadzących do zgonu. W przypadkach jednoczesnego leczenia warfaryną zgłaszano zwiększenie czasu protrombinowego (INR). Z tego powodu należy uważnie obserwować wskaźnik INR u pacjentów przyjmujących warfarynę lub doustne leki przeciwzakrzepowe będące pochodnymi kumaryny, zwłaszcza w momencie rozpoczęcia leczenia celekoksybem lub zmiany 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).

Substancja pomocnicza

Produkt Celecoxib Accord, 100 mg i 200 mg, kapsułki, twarde zawiera laktozę (odpowienio 23,56 mg i 47,12 mg). Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Celecoxib Accord zawiera sól.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Leki przeciwzakrzepowe

Należy monitorować działanie przeciwzakrzepowe, szczególnie w okresie pierwszych kilku dni po rozpoczęciu leczenia lub zmianie dawki celekoksybu, u pacjentów otrzymujących warfarynę lub inne leki o działaniu antyagregacyjnym, ponieważ u tych pacjentów występuje zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych. Dlatego u pacjentów stosujących doustne leki przeciwzakrzepowe należy kontrolować czas

protrombinowy INR, szczególnie podczas pierwszych kilku dni po rozpoczęciu terapii lub po zmianie dawki (patrz punkt 4.4). Zgłaszano przypadki krwawień związanych z wydłużeniem czasu protrombinowego u pacjentów (głównie w podeszłym wieku), przyjmujących jednocześnie warfarynę i celekoksyb. Niektóre z nich były zakończone zgonem.

Leki przeciwnadciśnieniowe

NLPZ mogą zmniejszać skuteczność leków moczopędnych i przeciwnadciśnieniowych. Podobnie jak w przypadku NLPZ, 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) podczas stosowania inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II w skojarzeniu z NLPZ, w tym z celekoksybem (patrz punkt 4.4). Dlatego leczenie skojarzone należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, należy pamiętać o kontrolowaniu czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i powtarzać je okresowo.

W 28-dniowym badaniu klinicznym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stopnia I lub II otrzymujących lizynopryl, podawanie celekoksybu w dawce 200 mg dwa razy na dobę nie spowodowało istotnego klinicznie wzrostu średniego dobowego ciśnienia skurczowego ani rozkurczowego, ustalonego w trakcie 24-godzinnego pomiaru ambulatoryjnego, w porównaniu do grupy placebo. Podczas badania 48% pacjentów przyjmujących celekoksyb 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 między grupami była istotna statystycznie.

Cyklosporyna i takrolimus

Sugeruje się, że jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ i cyklosporyny lub takrolimusu może zwiększać działanie uszkodzające nerki cyklosporyny i takrolimusu. Należy monitorować czynność nerek w przypadku jednoczesnego stosowania celekoksybu i któregośkolwiek z tych leków.

Kwas acetylosalicylowy

Celekoksyb może być podawany razem z małą dawką kwasu acetylosalicylowego (patrz punkt 4.4), 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 celekoksybu w skojarzeniu z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego ryzyko wystąpienia owrzodzeń przewodu pokarmowego lub innych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego jest większe niż podczas stosowania celekoksybu w monoterapii (patrz punkt 5.1).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ celekoksybu na inne leki

Hamowanie CYP2D6

Celekoksyb jest inhibitorem cytochromu CYP2D6. Stężenia w osoczu leków, które są substratami tego enzymu, mogą zwiększać się podczas jednoczesnego stosowania celekoksybu. Przykładami leków będących substratami tego enzymu są leki przeciwdepresyjne (trójcykliczne i selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny), neuroleptyki i leki przeciwaritmiczne. Może zaistnieć konieczność zmniejszenia indywidualnie ustalonej dawki substratów CYP2D6 po rozpoczęciu leczenia celekoksybem lub zwiększenia jej po zakończeniu terapii celekoksybem.

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

Hamowanie CYP2C19

W badaniach *in vitro* wykazano zdolność celekoksybu do hamowania metabolizmu katalizowanego przez

cytochrom CYP2C19. Kliniczne znaczenie tych badań nie jest znane. Przykładami produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2C19 są diazepam, cytalopram i imipramina.

Metotreksat

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

Lit

U zdrowych osób, jednoczesne stosowanie 200 mg celekoksylu dwa razy na dobę z 450 mg litu dwa razy na dobę powodowało średnie zwiększenie C_{max} litu o 16% i pola powierzchni pod krzywą (AUC) litu o 18%. Dlatego należy dokładnie obserwować pacjentów przyjmujących związki litu, podczas rozpoczynania lub przerywania leczenia celekoksylem.

Doustne leki antykoncepcyjne

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

Glibenklamid/tolbutamid

Celekoksyb nie zaburza, w zakresie istotnym klinicznie farmakokinetyki tolbutamidu (substrat CYP2C9) lub glibenklamidu.

Wpływ innych produktów leczniczych na celekoksyb

Pacjenci z zaburzonym metabolizmem zależnym od cytochromu CYP2C9

U pacjentów z zaburzonym metabolizmem zależnym od cytochromu CYP2C9 oraz u których występuje zwiększone narażenie na celekoksyb, jednoczesne podawanie leków będących inhibitorami CYP2C9, takich jak flukonazol, może prowadzić do dalszego jego nasilenia. 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 średnie zwiększenie C_{max} celekoksylu o 60% i AUC o 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 produkty zobojętniające wywierały wpływ na farmakokinetykę celekoksylu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W badaniach na zwierzętach (szczury i króliki) wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym wady rozwojowe (patrz punkty 4.3 i 5.3). Hamowanie syntezy prostaglandyn może wywierać niekorzystny wpływ na przebieg ciąży. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko samoistnego poronienia po zastosowaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnym etapie ciąży. Potencjalne ryzyko dla przebiegu ciąży u ludzi nie jest znane, nie można go jednak wykluczyć. Celekoksyb, tak jak inne leki 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, które mogą 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 po jego zakończeniu.

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 czasie leczenia, należy przerwać podawanie celekoksylu.

Karmienie piersią

Celekoksyl przenika do mleka karmiących szczurów w stężeniach podobnych do stężeń produktu w osoczu. Po podaniu celekoksylu karmiącym kobietom zaobserwowano, że produkt w bardzo niewielkim stopniu przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Kobiety przyjmujące Celecoxib Accord nie powinny karmić piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Celekoksyl może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których podczas stosowania celekoksylu występują zawroty głowy lub senność, nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały uporządkowane w **Tabeli 1** według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Odzwierciedlają dane z następujących źródeł:

- Działania niepożądane zaobserwowane u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów i reumatoidalnym zapaleniem stawów, z częstotliwością większą niż 0,01% i zaobserwowane częściej niż po podaniu placebo, podczas trwających do 12 tygodni 12 badań klinicznych kontrolowanych placebo i (lub) substancją czynną w dawkach dobowych od 100 mg do 800 mg. W dodatkowych badaniach klinicznych z wykorzystaniem innych nioselektywnych produktów z grupy NLPZ, około 7400 pacjentów z zapaleniem stawów było leczonych celekoksylem w dawkach dobowych do 800 mg, z czego około 2300 pacjentów przyjmowało celekoksyl przez rok lub dłużej. W badaniach tych odnotowano takie same działania niepożądane, jakie występowały u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów oraz reumatoidalnym zapaleniem stawów, które wymieniono w **Tabeli 1**.
- Działania niepożądane, o częstości występowania większej niż w przypadku placebo, zaobserwowane w długoterminowych badaniach nad zapobieganiem polipom gruczolakowatym, trwających do 3 lat, w których podawano celekoksyl w dawkach 400 mg na dobę (badania APC i PreSAP; patrz punkt 5.1, Właściwości farmakodynamiczne: 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 celekoksyl (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 produkt leczniczy stosowało ogółem 38 102 pacjentów.

Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane jako więcej niż pojedyncze przypadki są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Kategorie częstości występowania są definiowane zgodnie z następującą konwencją:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane produktu w badaniach klinicznych celekoksybu oraz zgłaszane w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii (wg MedDRA)^{1,2,3}

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
<i>Często</i>	Zapalenie zatok, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, zakażenia dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
<i>Niezbyt często</i>	Niedokrwistość
<i>Rzadko</i>	Leukopenia, małopłytkowość
<i>Częstość nieznana</i>	Pancytopenia ⁴
Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Często</i>	Nasilenie alergii
<i>Częstość nieznana</i>	Wstrząs anafilaktyczny ⁴ , anafilaksja ⁴
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
<i>Niezbyt często</i>	Hiperkaliemia
Zaburzenia psychiczne	
<i>Często</i>	Bezsenna
<i>Niezbyt często</i>	Niepokój, depresja, zmęczenie
<i>Rzadko</i>	Dezorientacja, omamy ⁴
Zaburzenia układu nerwowego	
<i>Często</i>	Zawroty głowy, pobudzenie, ból głowy ⁴
<i>Niezbyt często</i>	Udar mózgu ¹ , parestezja, senność
<i>Rzadko</i>	Ataksja, zaburzenia smaku
<i>Częstość nieznana</i>	Krwotok wewnątrzczaszkowy zakończony zgonem ⁴ , zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych jałowe ⁴ , pogorszenie przebiegu padaczki ⁴ , utrata smaku ⁴ , utrata węchu ⁴
Zaburzenia oka	
<i>Niezbyt często</i>	Niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek ⁴
<i>Rzadko</i>	Krwotok do wnętrza oka ⁴
<i>Częstość nieznana</i>	Zamknięcie tętnicy lub żyły siatkówkowej
Zaburzenia ucha i błędnika	
<i>Niezbyt często</i>	Szumy uszne, niedosłuch ¹
Zaburzenia serca	
<i>Często</i>	Zawał mięśnia sercowego ¹
<i>Niezbyt często</i>	Zastoinowa niewydolność serca, kołatanie, częstoskurcz
<i>Częstość nieznana</i>	Arytmia
Zaburzenia naczyń	
<i>Bardzo często</i>	Nasilenie nadciśnienia tętniczego ¹
<i>Rzadko</i>	Zatorowość płucna ⁴ , uderzenia gorąca ⁴
<i>Częstość nieznana</i>	Zapalenie naczyń ⁴
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Często</i>	Zapalenie błony śluzowej nosa, kaszel, duszność ¹
<i>Niezbyt często</i>	Skurcz oskrzeli ⁴
<i>Rzadko</i>	Zapalenie płuc ⁴
Zaburzenia żołądka i jelit	

<i>Często</i>	Nudności, ból brzucha, biegunka, niestrawność, wzdęcia, wymioty ¹ , dysfagia ¹
<i>Niezbyt często</i>	Zaparcia, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, pogorszenie przebiegu zapalenia w obrębie żołądka i jelit, odbijanie
<i>Rzadko</i>	Krwotok z przewodu pokarmowego ⁴ , owrzodzenie dwunastnicy, żołądka, przełyku, jelit i okrężnicy, perforacja jelit, zapalenie przełyku, smoliste stolce, zapalenie trzustki, zapalenie okrężnicy ⁴
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
<i>Niezbyt często</i>	Nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT i AlAT)
<i>Rzadko</i>	Zapalenie wątroby ⁴
<i>Bardzo rzadko</i>	Niewydolność wątroby (czasami zakończona zgonem lub wymagająca przeszczepu), piorunujące zapalenie wątroby ⁴ (niektóre zakończone zgonem), martwica wątroby ⁴ , cholestaza ⁴ , cholestatyczne zapalenie wątroby, żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Często</i>	Wysypka, świąd
<i>Niezbyt często</i>	Pokrzywka, wybroczyny ⁴
<i>Rzadko</i>	Obrzęk naczynioruchowy ⁴ , łysienie, nadwrażliwość na światło
<i>Bardzo rzadko</i>	Zapalenie skóry złuszczone ⁴ , rumień wielopostaciowy ⁴ , zespół Stevensa-Johnsona ⁴ , toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka ⁴ , wysypka polekowa z eozynofilią i objawami uogólnionymi (DRESS), ostra uogólniona osutka kropkowa (AGEP) ⁴ , pęcherzowe zapalenie skóry ⁴
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
<i>Często</i>	Bóle stawów ⁴
<i>Niezbyt często</i>	Kurcze nóg (skurcze mięśni)
<i>Częstość nieznana</i>	Zapalenie mięśni ⁴
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
<i>Niezbyt często</i>	Zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika (test BUN)
<i>Rzadko</i>	Ostra niewydolność nerek ⁴ , niedobór sodu we krwi ⁴
<i>Bardzo rzadko</i>	Śródmiąższowe zapalenie nerek ⁴ , zespół nerczycowy ⁴ , kłębuszkowe zapalenie nerek z minimalnymi zmianami ⁴
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
<i>Rzadko</i>	Zaburzenia menstruacyjne ⁴
<i>Częstość nieznana</i>	Niepłodność kobiet (zmniejszenie płodności u kobiet) ³
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Często</i>	Objawy grypopodobne, obrzęk obwodowy/zatrzymanie płynów
<i>Niezbyt często</i>	Obrzęk twarzy, ból w klatce piersiowej ⁴
<i>Częstość nieznana</i>	Uraz

¹ Działania niepożądane, obserwowane w 2 badaniach klinicznych dotyczących zapobiegania polipom gruczolakowatym, trwających do 3 lat, w których podawano celekoksyb w dawce dobowej 400 mg (badania APC – ang. *Adenoma Prevention with Celecoxib*; Celekoksyb w zapobieganiu występującym sporadycznie gruczolakom okrężnicy i odbytnicy i PreSAP, ang. *Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps* - Zapobieganie występującym sporadycznie polipom gruczolakowatym okrężnicy i odbytnicy). Działania niepożądane leku wymienione powyżej występujące w badaniach dotyczących zapobieganiu polipom gruczolakowatym to wyłącznie działania, które zostały wcześniej stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu, lub występowały częściej niż w badaniach zapalenia stawów.

² Ponadto, wcześniej nieznane działania niepożądane, obserwowane w badaniach zapobiegania polipom gruczolakowatym, u pacjentów otrzymujących celekoksyb w dawce dobowej 400 mg w 2 badaniach klinicznych trwających do 3 lat (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 *Helicobacter*, półpasiec, róża, odoskrzelowe zapalenie płuc, zapalenie

błędnika, infekcje dziąseł, tuszczaki, męt w ciele szklistym, krwotok spojówkowy, zakrzepica żył głębokich, dysfonia, krwotok hemoroidalny, częste oddawanie stolca, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, alergiczne zapalenie skóry, torbiele galeretowate, 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 tego działania niepożądanego jest bezcelowe.

⁴ Częstości określono w oparciu o wyniki metaanalizy skumulowanych danych z badań, w których produkt leczniczy 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 (niezróżnicowane na typy) nie zostały odnotowane z większą częstością w porównaniu z placebo.

Zgłaszanie podejrzenia 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. Pojedyncze dawki do 1200 mg i wielokrotne dawki do 1200 mg dwa razy na dobę były podawane zdrowym ochotnikom przez okres 9 dni, bez istotnych klinicznie działań niepożądanych. W przypadku podejrzewania przedawkowania należy zastosować właściwe leczenie wspomagające, np. usunięcie treści żołądkowej, nadzór lekarski i, 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, koksyby.
Kod ATC: M01AH01.

Mechanizm działania

Celekoksyb jest doustnym, selektywnym inhibitorem COX-2 w zakresie dawek terapeutycznych (200 mg do 400 mg na dobę). U zdrowych ochotników nie obserwowano statystycznie istotnego hamowania COX-1 (ocenianego *ex vivo* jako zdolność do hamowania powstawania tromboksanu B₂ [TxB₂]) po zastosowaniu dawek terapeutycznych.

Działanie farmakodynamiczne

Cyklooksygenaza jest enzymem warunkującym 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, oraz że 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 wyjaśniono, jaki to może mieć wpływ na proces gojenia wrzodu.

Różnica we właściwościach antyagregacyjnych między niektórymi NLPZ, inhibitorami COX-1 i selektywnymi inhibitorami COX-2 może mieć znaczenie kliniczne u pacjentów należących do grupy ryzyka wystąpienia zaburzeń zatorowo-zakrzepowych. Wybiórcze inhibitory COX-2 hamują proces ogólnoustrojowego (i w związku z tym, prawdopodobnie śródbłonkowego) powstawania prostacyklin bez jednoczesnego wpływu na tromboksan w płytkach krwi.

Celekoksyb 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 TxB_2 . Natomiast w małych badaniach z udziałem ochotników, którym podawano wielokrotne dawki 600 mg celekoksylu dwa razy na dobę (dawka 3-krotnie większa od największej zalecanej), celekoksyb nie miał wpływu 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 produktu w chorobie zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa. Celekoksyb był oceniany w leczeniu stanu zapalnego i bólu w chorobie zwyrodnieniowej stawu kolanowego i biodrowego u około 4200 pacjentów, w badaniach kontrolowanych placebo i aktywną grupą kontrolną trwających do 12 tygodni. Produkt był również oceniany w leczeniu stanu zapalnego i bólu w reumatoidalnym zapaleniu stawów w badaniach u około 2100 pacjentów, kontrolowanych placebo i aktywną grupą kontrolną trwających do 24 tygodni. Celekoksyb w dawce 200 mg do 400 mg łagodzi ból w ciągu 24 godzin od przyjęcia. Skuteczność celekoksylu w leczeniu stanów zapalnych oraz bólów w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa oceniano w badaniach kontrolowanych placebo i aktywnym komparatorem trwających do 12 tygodni, w których wzięło udział 896 pacjentów. Badania te wykazały, że celekoksyb 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 zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Metodą podwójnie ślepej próby przeprowadzono 5 randomizowanych, kontrolowanych badań, w których około 4500 pacjentów bez pierwotnego owrzodzenia miało przeprowadzoną endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego (dawki celekoksylu od 50 mg do 400 mg dwa razy na dobę). W 12-tygodniowych badaniach endoskopowych, stosowanie celekoksylu (100 mg do 800 mg na dobę) było związane ze znacznie mniejszym ryzykiem wystąpienia 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 celekoksyb 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), 5800 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów i 2200 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmowało celekoksyb 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 podstawowym punkcie końcowym, którym była częstość występowania powikłanych owrzodzeń (zdefiniowanych jako krwawienia w przewodzie pokarmowym, perforacje lub zwężenie odźwiernika) pomiędzy celekoksybem a ibuprofenem, oraz celekoksybem a diklofenakiem. W grupie przyjmującej NLPZ również nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w wystąpieniu powikłanych owrzodzeń (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 istotnie mniejsza w grupie przyjmującej celekoksybyb w porównaniu do całej grupy przyjmującej NLPZ (względne ryzyko wynosiło 0,66, 95% CI 0,45-0,97), nie było jednak istotnej różnicy między celekoksybem a diklofenakiem. U pacjentów przyjmujących celekoksybyb jednocześnie z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego częstość występowania powikłanych owrzodzeń była 4-krotnie większa w porównaniu do celekoksybu stosowanego w monoterapii. Częstość występowania znaczącego klinicznie zmniejszenia stężenia hemoglobiny (>2 g/dl), potwierdzonego powtórным testem, była istotnie mniejsza u pacjentów przyjmujących celekoksybyb w porównaniu z grupą przyjmującą NLPZ, względne ryzyko wynosiło 0,29, 95% CI 0,17-0,48. Istotnie mniejsza częstość występowania tego zdarzenia utrzymywała się zarówno w przypadku stosowania celekoksybu 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 z dodatnim wywiadem w kierunku choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy (z wyłączeniem pacjentów stosujących kwas acetylosalicylowy) odsetek pacjentów ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny (≥ 2 g/dl) i (lub) zmniejszeniem hematokrytu (≥ 10 %) spowodowanym przez potwierdzone lub podejrzanym krwawienie z przewodu pokarmowego był mniejszy w przypadku pacjentów leczonych celekoksybem w dawce 200 mg dwa razy na dobę ($N = 2238$) niż w przypadku pacjentów leczonych diklofenakiem SR w dawce 75 mg dwa razy na dobę i omeprazolem 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 podejrzanego krwawienia z przewodu pokarmowego, $p = 0,0001$). Częstość występowania objawiających się klinicznie 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 obejmujące pacjentów ze sporadycznie występującymi polipami gruczolakowatymi

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

W badaniu APC względne ryzyko, w porównaniu do placebo, złożone kryterium zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru (po zweryfikowaniu) wynosiło 3,4 (przedział ufności 95% 1,4 – 8,5) przy dawce celekoksybu w wysokości 400 mg dwa razy na dobę, oraz 2,8 (przedział ufności 95% 1,1 – 7,2) po dawce celekoksybu w wysokości 200 mg dwa razy na dobę. Skumulowane odsetki dla tego złożonego kryterium w ciągu 3 lat wynosiły odpowiednio 3,0% (20/671 pacjentów) i 2,5% (17/685 pacjentów) w porównaniu do 0,9% (6/679 pacjentów) w przypadku placebo. Zwiększenie częstości dla obu schematów dawkowania celekoksybu wynikały głównie z częstości występowania zawału serca.

W badaniu PreSAP, względne ryzyko w porównaniu do placebo dla tego samego kryterium złożonego wynosiło 1,2 (przedział ufności 95% 0,6 – 2,4) przy dawce celekoksybu 400 mg raz na dobę. Skumulowane odsetki dla tego kryterium złożonego w ciągu 3 lat 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 celekoksybyb w dawce 400 mg raz

na dobę i 0,6% (4/628 pacjentów) w grupie otrzymującej placebo.

Dane z długoterminowego badania ADAPT (Badanie 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 kryterium złożonego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar) wynosiło 1,14 (przedział ufności 95% 0,61 – 2,15) po dawce celekoksylu w wysokości 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 dobrze się wchłania, osiąga maksymalne stężenia w surowicy po około 2-3 godzinach. Przyjmowanie produktu wraz z posiłkiem (zwłaszcza bogatotłuszczowym) opóźnia wchłanianie celekoksylu o około 1 godzinę, co skutkuje wartością T_{max} równą około 4 godzin i zwiększa biodostępność o około 20%.

U dorosłych zdrowych ochotników całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa (wartość AUC) na celekoksyl była niezależna od tego, 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 w zakresie terapeutycznych stężeń w surowicy 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, które nie działają jako inhibitory COX-1 lub COX-2, tj. pierwszorzędowy alkohol, odpowiedni kwas karboksylowy oraz jego koniugat glukuronidowy.

Aktywność cytochromu P450 2C9 jest zmniejszona u pacjentów z polimorfizmem genetycznym, prowadzącym do zmniejszonej aktywności enzymów, takich jak ci z homozygotyczną formą polimorfizmu CYP2C9*3.

W badaniu farmakokinetyki celekoksylu przy dawce 200 mg podawanej raz na dobę zdrowym ochotnikom, zdiagnozowanym genotypowo jako CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, lub CYP2C9*3/*3, mediany C_{max} oraz AUC_{0-24} celekoksylu 7. dnia 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 po podaniu dawki jednorazowej, obejmujących łącznie 5 pacjentów zdiagnozowanych genotypowo jako CYP2C9*3/*3, AUC_{0-24} po podaniu jednokrotnym było zwiększone 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 podczas podawania celekoksylu u pacjentów, u których stwierdzono lub u których podejrzewa się upośledzenie metabolizmu zależnego od cytochromu CYP2C9 na podstawie dotychczasowej historii choroby pacjenta i (lub) doświadczenia ze stosowaniem innych substratów enzymu 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, pacjenci z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby wykazują zwiększenie C_{max} celekoksylu o 53%, AUC zaś o 26%. Odpowiednie wartości u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wyniosły 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 g/l do 35 g/l) leczenie celekoksylbem 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 badano farmakokinetyki celekoksylu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jednak duże zmiany wydają się mało prawdopodobne. Dlatego zaleca się ostrożność podczas podawania celekoksylu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek. Ciężka niewydolność nerek stanowi przeciwwskazanie do stosowania produktu.

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 do 12 godzin. Stan stacjonarny w surowicy zostaje osiągnięty w ciągu 5 dni leczenia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie wykazały występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi, poza wynikami opisanymi w punktach 4.4, 4.6 oraz 5.1. Dane te pochodzą z konwencjonalnych badań toksyczności, mutagenności lub rakotwórczości po podaniu wielokrotnym.

Celekoksyl podawany doustnie w dawkach ≥ 150 mg/kg/dobę (około 2-krotnie więcej niż wpływ produktu na ludzi, podawany w dawce 200 mg dwa razy na dobę, na podstawie AUC_{0-24}), powodował zwiększenie przypadków wystąpienia ubytku przegrody międzykomorowej, rzadkiej choroby, oraz zmian rozwoju 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 dawce ≥ 30 mg/kg/dobę (około 6-krotnie więcej niż wpływ produktu na ludzi, podawany w dawce 200 mg dwa razy na dobę, na podstawie AUC_{0-24}), zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie przepukliny przeponowej. Było to prawdopodobnie związane z hamowaniem syntezy prostaglandyn. U szczurów, narażenie na celekoksyl podczas wczesnego okresu zarodkowego powodowało przed- i poimplantacyjne poronienia oraz zmniejszało przeżycie zarodków.

Celekoksyl był wydzielany do mleka szczurów. W badaniu na szczurach obejmującym okres około- i pourodzeniowy obserwowano toksyczny 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

Granulat

Laktoza jednowodna
Powidon K-29/32
Kroskarmeloza sodowa
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

Kapsułka

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Tusz (100 mg)

Szelak

Glikol propylenowy

Indygotyna, lak aluminiowy (E 132)

Tusz (200 mg)

Szelak

Glikol propylenowy

Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium. Opakowanie zawiera 1, 10, 20, 30, 40, 50, 60 lub 100 kapsulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych wymagań.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Taśmowa 7

02-677 Warszawa

8 NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Celecoxib Accord, 100 mg, kapsułki: 26572

Celecoxib Accord, 200 mg, kapsułki: 26573

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.08.2021

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

24.11.2022