

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Aclexa 100 mg tvrde kapsule
Aclexa 200 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aclexa 100 mg tvrde kapsule:
Svaka tvrda kapsula sadrži 100 mg celekoksiba.

Aclexa 200 mg tvrde kapsule:
Svaka tvrda kapsula sadrži 200 mg celekoksiba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Aclexa 100 mg tvrde kapsule:
Svaka tvrda kapsula sadrži 23,63 mg laktoze.

Aclexa 200 mg tvrde kapsule:
Svaka tvrda kapsula sadrži 47,26 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Aclexa 100 mg tvrde kapsule: bijeli do gotovo bijeli granulirani prašak u kapsuli s bijelom kapom i bijelim tijelom.

Aclexa 200 mg tvrde kapsule: bijeli do gotovo bijeli granulirani prašak u kapsuli sa smečkasto žutom kapom i smečkasto žutim tijelom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Aclexa je indicirana u odraslih za ublažavanje simptoma u liječenju osteoartritisa, reumatoidnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa.

Odluka o propisivanju selektivnog inhibitora ciklooksigenaze-2 (COX-2) mora se bazirati na procjeni ukupnih rizika za pojedinog bolesnika (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Lijek nije indiciran za primjenu u djece.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

S obzirom da se kardiovaskularni (CV) rizici celekoksiba mogu povećati s dozom i trajanjem izloženosti, potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dnevnu dozu kroz što kraće vremensko razdoblje. Bolesnikovu potrebu za ublažavanjem simptoma kao i odgovor na liječenje potrebno je

redovito provjeravati, osobito u bolesnika s osteoartritisom (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.8. i 5.1.).

Osteoartritis

Uobičajena preporučena dnevna doza je 200 mg jednom dnevno ili u dvije podijeljene doze. U nekih bolesnika u kojih ne dolazi do dovoljnog ublažavanja simptoma, povećana doza od 200 mg dva puta dnevno može povećati učinkovitost. Ako nakon dva tjedna liječenja ne dođe do povećanja terapijskog učinka, potrebno je razmotriti druge terapijske opcije.

Reumatoidni artritis

Početna preporučena dnevna doza je 200 mg i uzima se u dvije podijeljene doze. Prema potrebi, doza se kasnije može povećati na 200 mg dva puta dnevno. Ako nakon dva tjedna liječenja ne dođe do povećanja terapijskog učinka, potrebno je razmotriti druge terapijske opcije.

Ankilozantni spondilitis

Preporučena dnevna doza je 200 mg uzeta jednom dnevno ili u dvije podijeljene doze. U nekih bolesnika u kojih ne dolazi do dovoljnog ublažavanja simptoma, povećana doza od 400 mg jednom dnevno ili u dvije podijeljene doze može povećati učinkovitost. Ako nakon dva tjedna liječenja ne dođe do povećanja terapijskog učinka, potrebno je razmotriti druge terapijske opcije.

Maksimalna preporučena dnevna doza je 400 mg za sve indikacije.

Posebne populacije

Stariji

Kao i u mlađih odraslih osoba, na početku treba primjenjivati 200 mg dnevno. Dozu je kasnije, prema potrebi, moguće povećati na 200 mg dvaput dnevno. Poseban oprez potreban je u starijih čija je tjelesna težina manja od 50 kg (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s utvrđenim umjerenim oštećenjem funkcije jetre s albuminom u serumu od 25 do 35 g/l, liječenje treba započeti s pola preporučene doze. Iskustvo u liječenju ovakvih bolesnika ograničeno je na bolesnike s cirozom (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.2.).

Oštećenje funkcije bubrega

Iskustvo s celekoksibom u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega je ograničeno, stoga se takvi bolesnici moraju oprezno liječiti (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.2.).

Pedijatrijska populacija

Celekoksib nije indiciran za primjenu u djece.

CYP2C9 slabi metabolizatori

U bolesnika za koje je poznato ili u kojih se sumnja da su slabi metabolizatori CYP2C9, na temelju genotipa ili prijašnje anamneze/iskustva s drugim CYP2C9 supstratima, celekoksib treba oprezno primjenjivati budući da postoji povećan rizik nastanka nuspojava ovisnih o dozi. Potrebno je razmotriti smanjivanje doze na polovicu najniže preporučene doze (vidjeti dio 5.2.).

Način primjene

Kroz usta.

Aclexa se može uzimati s hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Poznata preosjetljivost na sulfonamide.

Aktivni peptički ulkus ili gastrointestinalno (GI) krvarenje.

Bolesnici s astmom, akutnim rinitisom, nosnim polipima, angioneurotskim edemom, urtikarijom ili drugim vrstama alergijskih reakcija nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline ili drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL-a), uključujući inhibitore COX-2.

U trudnoći ili u žena reproduktivne dobi, osim ako ne koriste učinkovitu metodu kontracepcije (vidjeti dio 4.6.). Pokazalo se da celekoksib uzrokuje malformacije u dvije ispitivane životinjske vrste (vidjeti dijelove 4.6. i 5.3.). Potencijalni rizik tijekom trudnoće u ljudi nije poznat, ali se ne može isključiti.

Dojenje (vidjeti dijelove 4.6. i 5.3.).

Teški poremećaj funkcije jetre (albumin u serumu <25 g/l ili Child-Pugh skala ≥ 10).

Bolesnici s procijenjenim klirensom kreatinina <30 ml/min.

Upalna bolest crijeva.

Kongestivno zatajenje srca (NYHA II-IV).

Dijagnosticirana ishemijska bolest srca, bolest perifernih arterija i/ili cerebrovaskularna bolest.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Gastrointestinalni (GI) učinci

Komplikacije u gornjem i donjem dijelu gastrointestinalnog sustava [perforacije, ulkusi ili krvarenja (PUK, *engl. PUBs*)], neke i sa smrtnim ishodom, javile su se u bolesnika liječenih celekoksibom. Preporučuje se oprez u liječenju bolesnika s najvećim rizikom za razvoj gastrointestinalnih komplikacija kod primjene NSAIL-a, starijih osoba, bolesnika koji istodobno uzimaju druge NSAIL-e ili antitrombotike (kao što je acetilsalicilatna kiselina) ili glukokortikoide, bolesnika koji konzumiraju alkohol ili bolesnika s prijašnjom anamnezom gastrointestinalne bolesti, kao što su ulceracije i GI krvarenje.

Za celekoksib postoji dodatno povećanje rizika od nuspojava u gastrointestinalnom sustavu (gastrointestinalne ulceracije ili druge gastrointestinalne komplikacije), kada se celekoksib uzima istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom (čak i u malim dozama).

Dugotrajna klinička ispitivanja nisu pokazala značajnu razliku u GI sigurnosti između selektivnih COX-2 inhibitora + acetilsalicilatna kiselina u odnosu na NSAIL + acetilsalicilatna kiselina (vidjeti dio 5.1.).

Istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL-a)

Istodobnu primjenu celekoksiba i NSAIL-a koji nije „aspirinskog tipa“ treba izbjegavati.

Kardiovaskularni učinci

Povećani broj ozbiljnih kardiovaskularnih (CV) događaja, uglavnom infarkta miokarda, uočen je u dugotrajnom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika sa sporadičnim adenomatoznim polipima liječenima celekoksibom u dozama od 200 mg BID (dvaput dnevno) i 400 mg BID u usporedbi s placebom (vidjeti dio 5.1.).

Budući da se kardiovaskularni rizici celekoksiba mogu povećati s dozom i trajanjem izloženosti, potrebno je primijeniti najmanju učinkovitu dnevnu dozu kroz što kraće trajanje izloženosti. Nesteroidni protuupalni lijekovi, uključujući selektivne inhibitore COX-2, bili su povezani s povećanim rizikom od kardiovaskularnih i trombotičkih štetnih događaja kada se uzimaju dulje vrijeme. Točan opseg rizika povezanog s pojedinačnom dozom nije ustanovljen, niti je ustanovljeno točno trajanje terapije povezano s povećanim rizikom. Bolesnikovu potrebu za ublažavanjem

simptoma kao i odgovor na terapiju potrebno je redovito provjeravati, osobito u bolesnika s osteoartritisom (vidjeti dijelove 4.2., 4.3., 4.8. i 5.1.).

Bolesnici sa značajnim čimbenicima rizika od kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje) smiju se liječiti celekoksibom tek nakon pažljivog razmatranja (vidjeti dio 5.1.).

Selektivni COX-2 inhibitori ne mogu zamijeniti acetilsalicilatnu kiselinu u profilaksi kardiovaskularnih tromboembolijskih bolesti jer nemaju antitrombotičko djelovanje. Stoga se terapija antitrombotika ne smije prekidati (vidjeti dio 5.1.).

Retencija tekućine i edem

Kao i kod ostalih lijekova za koje je poznato da inhibiraju sintezu prostaglandina, u bolesnika koji uzimaju celekoksib uočeni su zadržavanje tekućine i edem. Stoga se celekoksib treba oprezno primjenjivati u bolesnika s anamnezom zatajenja srca, disfunkcijom lijeve klijetke ili hipertenzijom te u bolesnika s već postojećim edemom nastalim iz bilo kojeg drugog razloga, budući da inhibicija sinteze prostaglandina može rezultirati narušavanjem funkcije bubrega i zadržavanjem tekućine. Oprez je također potreban u bolesnika koji uzimaju diuretike ili u kojih postoji rizik razvoja hipovolemije.

Hipertenzija

Kao i svi nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), celekoksib može dovesti do razvoja hipertenzije ili pogoršanja već postojeće hipertenzije, što može pridonijeti povećanju incidencije kardiovaskularnih događaja. Stoga tijekom uvođenja terapije s celekoksibom i tijekom trajanja terapije treba pobliže pratiti krvni tlak.

Jetreni i bubrežni učinci

Oslabljena funkcija bubrega ili jetre, a posebno srčana disfunkcija, češći su u starijih osoba te se stoga mora održavati odgovarajući medicinski nadzor.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), uključujući celekoksib, mogu uzrokovati renalnu toksičnost. Klinička ispitivanja s celekoksibom pokazala su učinke na bubrege slične onima uočenim s usporednim nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Bolesnici s najvećim rizikom od renalne toksičnosti su oni s oštećenjem funkcije bubrega, zatajenjem srca, poremećajem funkcije jetre, bolesnici koji uzimaju diuretike, inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitore), antagoniste receptora angiotenzina II te starije osobe (vidjeti dio 4.5.). Takve bolesnike treba pažljivo pratiti tijekom liječenja celekoksibom.

S celekoksibom su zabilježeni neki slučajevi teških reakcija jetre, uključujući fulminantni hepatitis (neki slučajevi sa smrtnim ishodom), nekrozu jetre i zatajenje jetre (neki slučajevi sa smrtnim ishodom ili s potrebom za transplantaciju jetre). Kod slučajeva koji su zabilježili vrijeme do pojave prvih simptoma, najteže nuspojave jetre razvile su se unutar mjesec dana od početka liječenja celekoksibom (vidjeti dio 4.8.).

Ako tijekom liječenja u bolesnika dođe do pogoršanja funkcije bilo kojeg gore opisanog organskog sustava, treba poduzeti odgovarajuće mjere te uzeti u obzir prekid terapije celekoksibom.

Inhibicija CYP2D6

Celekoksib inhibira CYP2D6. Iako nije jaki inhibitor ovog enzima, možda će biti potrebno smanjenje doze za pojedinačno titrirane doze lijekova koji se metaboliziraju putem enzima CYP2D6 (vidjeti dio 4.5.).

Slabi metabolizatori CYP2C9

Bolesnike za koje je poznato da su CYP2C9 slabi metabolizatori treba liječiti s oprezom (vidjeti dio 5.2.).

Kožne i sistemske reakcije preosjetljivosti

Vezano uz primjenu celekoksiba vrlo rijetko su prijavljene teške kožne reakcije, neke od njih fatalne, uključujući eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (vidjeti dio 4.8.). Čini se da je za bolesnike najveći rizik od ovih reakcija bio u ranoj fazi terapije: u većini slučajeva reakcija se počinje javljati unutar prvog mjeseca liječenja. U bolesnika koji su primali celekoksib zabilježene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju, angioedem i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ili sindrom preosjetljivosti) (vidjeti dio 4.8.). U bolesnika s anamnezom alergije na sulfonamide ili alergije na bilo koji drugi lijek može postojati veći rizik pojave ozbiljnih kožnih reakcija ili reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.3.). Celekoksib treba prestati uzimati pri prvoj pojavi kožnog osipa, lezija na sluznici ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti.

Općenito

Celekoksib može prikriti vrućicu i druge znakove upale.

Primjena s oralnim antikoagulansima

U bolesnika na istodobnoj terapiji varfarinom zabilježena su ozbiljna krvarenja, od kojih su neka bila fatalna. Zabilježeno je povećano protrombinsko vrijeme (INR) uz istodobnu terapiju. Stoga se to mora pažljivo pratiti u bolesnika koji uzimaju varfarinski/kumarinski tip oralnih antikoagulansa, osobito kada je terapija celekoksibom počela ili je doza celekoksiba promijenjena (vidjeti dio 4.5.). Istodobna primjena antikoagulansa s nesteroidnim protuupalnim lijekovima može povećati rizik od krvarenja. Potreban je oprez kada se celekoksib kombinira s varfarinom ili drugim oralnim antikoagulansima, uključujući nove antikoagulanse (npr. apiksaban, dabigatran i rivaroksaban).

Aclexa sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Aclexa sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Antikoagulansi

Antikoagulacijsku aktivnost potrebno je pratiti u bolesnika koji uzimaju varfarin ili druge antikoagulanse, a naročito prvih nekoliko dana nakon uvođenja terapije ili pri promjeni doze celekoksiba, budući da ovi bolesnici imaju povećani rizik nastanka komplikacija krvarenja. Stoga je u bolesnika koji uzimaju oralne antikoagulanse potrebno pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme (INR), posebno prvih nekoliko dana nakon uvođenja terapije ili promjene doze celekoksiba (vidjeti dio 4.4.). U bolesnika koji su istodobno uzimali celekoksib i varfarin zabilježeni su događaji krvarenja, neki sa smrtnim posljedicama, povezani s porastom protrombinskog vremena, prvenstveno u starijih osoba.

Antihipertenzivi

NSAIL-i mogu smanjiti učinak antihipertenziva uključujući ACE inhibitore, antagoniste angiotenzin II receptora, diuretike i beta blokatore. Kao i kod NSAIL-a, rizik od akutne insuficijencije bubrega, koja je obično reverzibilna, može se povećati u nekih bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici) kada se ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II i/ili diuretici kombiniraju s NSAIL-ima, uključujući celekoksib. Stoga takvu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, osobito u starijih osoba. Bolesnike je potrebno dovoljno hidrirati, a u obzir treba uzeti i praćenje funkcije bubrega nakon početka istodobne terapije i povremeno nakon toga.

U 28-dnevnom kliničkom ispitivanju bolesnika s hipertenzijom I. i II. stupnja kontroliranih lizinoprilom, primjena 200 mg celekoksiba dva puta dnevno rezultirala je, kada se usporedi s liječenjem placebom, klinički neznačajnim povećanjem srednje vrijednosti dnevnog sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka određenog putem 24-satnog ambulantnog praćenja. U bolesnika liječenih

celekoksibom u dozi od 200 mg dvaput dnevno, na zadnjoj kliničkoj viziti smatralo se da njih 48% ne reagira na lizinopril (definirano kao dijastolički krvni tlak >90 mmHg ili kao povećanje dijastoličkog krvnog tlaka >10% u usporedbi s početnom vrijednosti), u usporedbi s 27% bolesnika liječenih placebo. Ta je razlika bila statistički značajna.

Ciklosporin i takrolimus

Istodobna primjena NSAIL-a i ciklosporina ili takrolimusa može povećati nefrotoksični učinak ciklosporina ili takrolimusa. Potrebno je pratiti funkciju bubrega kada se celekoksib kombinira s nekim od ovih lijekova.

Acetilsalicilatna kiselina

Celekoksib se može primjenjivati s niskom dozom acetilsalicilatne kiseline, ali ne može zamijeniti acetilsalicilatnu kiselinu u kardiovaskularnoj profilaksi. U predočenim ispitivanjima, kao i kod drugih NSAIL-a, pokazao se povećani rizik pojave gastrointestinalnih ulceracija ili drugih gastrointestinalnih komplikacija kod istodobne primjene niske doze acetilsalicilatne kiseline i celekoksiba u usporedbi s primjenom celekoksiba u monoterapiji (vidjeti dio 5.1.).

Farmakokinetičke interakcije

Učinci celekoksiba na druge lijekove

Inhibicija CYP2D6

Celekoksib je inhibitor CYP2D6. Koncentracija lijekova koji su supstrati ovog enzima može se povećati u plazmi kada se oni koriste istodobno s celekoksibom. Primjeri lijekova koje metabolizira CYP2D6 su antidepresivi (triciklički i SSRI), neuroleptici, antiaritmici itd. Dozu pojedinačno titriranog CYP2D6 supstrata trebalo bi smanjiti kada se počinje liječenje celekoksibom ili povećati ako se liječenje celekoksibom prekine.

Istodobna primjena celekoksiba od 200 mg dvaput dnevno rezultirala je 2,6 puta i 1,5 puta povećanim koncentracijama dekstrometorfana odnosno metoprolola u plazmi (supstrati CYP2D6). Ta povećanja su posljedica inhibicije celekoksiba kod metabolizma CYP2D6 supstrata.

Inhibicija CYP2C19

In vitro ispitivanja pokazala su potencijal celekoksiba da inhibira metabolizam kataliziran s CYP2C19. Kliničko značenje ovog *in vitro* nalaza nije poznato. Primjeri lijekova koji se metaboliziraju pomoću CYP2C19 su diazepam, citalopram i imipramin.

Oralni kontraceptivi

U ispitivanjima interakcije celekoksib nije imao klinički značajni učinak na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (1 mg noretisterona /35 mikrograma etinilestradiola).

Glibenklamid/tolbutamid

Celekoksib nema klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku tolbutamida (CYP2C9 supstrat) ili glibenklamida.

Metotreksat

U bolesnika s reumatoidnim artritismom celekoksib nije imao statistički značajan učinak na farmakokinetiku (klirens plazme ili bubrega) metotreksata (u reumatološkim dozama). Međutim, potreban je odgovarajući nadzor toksičnosti vezane za metotreksat kada se kombiniraju ova dva lijeka.

Litij

U zdravih ispitanika istodobna primjena 200 mg celekoksiba dvaput dnevno s 450 mg litija dvaput dnevno rezultirala je srednjom vrijednosti povišenja C_{max} za 16% i površinom ispod krivulje (AUC) za 18% za litij. Stoga bolesnike liječene litijem treba pažljivo pratiti kada se uvodi ili prekida primjena celekoksiba.

Učinci drugih lijekova na celekoksib

Slabi metabolizatori CYP2C9

U pojedinaca koji su slabi CYP2C9 metabolizatori te pokazuju povećanu sistemsku izloženost celekoksibu, istodobno liječenje inhibitorima CYP2C9 kao što je flukonazol može rezultirati daljnjim povećanjima izloženosti celekoksibu. Takve kombinacije treba izbjegavati u osoba koje su poznate kao slabi CYP2C9 metabolizatori (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

Inhibitori i induktori CYP2C9

Budući da se celekoksib prvenstveno metabolizira pomoću CYP2C9, bolesnici koji primaju flukonazol trebaju uzimati pola preporučene doze. Istodobna primjena pojedinačne doze od 200 mg celekoksiba i 200 mg flukonazola jednom dnevno, snažnog inhibitora CYP2C9, rezultira prosječnim povišenjem C_{max} od 60% i AUC od 130% za celekoksib. Istodobna primjena induktora CYP2C9 kao što su rifampicin, karbamazepin i barbiturati može smanjiti koncentraciju celekoksiba u plazmi.

Ketokonazol i antacidi

Nije uočen učinak ketokonazola ili antacida na farmakokinetiku celekoksiba.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama (štakorima i kunićima) pokazala su reproduktivnu toksičnost lijeka, uključujući malformacije (vidjeti dijelove 4.3. i 5.3.). Inhibicija sinteze prostaglandina mogla bi negativno utjecati na trudnoću. Podaci iz epidemioloških ispitivanja sugeriraju povećan rizik spontanih pobačaja nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Nije poznat mogući rizik u trudnoći u ljudi, ali se ne može isključiti. Celekoksib, kao i drugi lijekovi koji inhibiraju sintezu prostaglandina, može uzrokovati atoniju maternice te prerano zatvaranje ductus arteriosusa tijekom zadnjeg tromjesečja trudnoće.

Tijekom drugog ili trećeg tromjesečja trudnoće, nesteroidni protuupalni lijekovi, uključujući celekoksib, mogu uzrokovati fetalnu bubrežnu disfunkciju što može rezultirati smanjenjem volumena amnionske tekućine ili oligohidramnionom u teškim slučajevima. Takvi se učinci mogu pojaviti ubrzo nakon početka liječenja i obično su reverzibilni.

Celekoksib je kontraindiciran tijekom trudnoće te u žena u reproduktivnoj dobi (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.). Ako tijekom liječenja žena ostane trudna, treba prekinuti primjenu celekoksiba.

Dojenje

Celekoksib se izlučuje u mlijeko štakorica u koncentracijama koje odgovaraju onima u plazmi. Primjena celekoksiba u ograničenog broja žena koje doje pokazala je vrlo mali prijelaz celekoksiba u majčino mlijeko. Žene koje uzimaju celekoksib ne smiju dojiti.

Plodnost

Na temelju mehanizma djelovanja, primjena NSAIL-a, uključujući celekoksib, može odgoditi ili spriječiti puknuće folikula jajnika, što je povezano s reverzibilnom neplodnošću u nekih žena.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnici koji osjete omaglicu, vrtoglavicu ili pospanost pri uzimanju celekoksiba ne smiju upravljati vozilima ili strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji po organskom sustavu i poredane su prema učestalosti u **tablici 1**, odražavajući podatke iz sljedećih izvora:

- Nuspojave zabilježene u bolesnika s osteoartritisom i reumatoidnim artritisom s incidencijom većom od 0,01% i većom od onih zabilježenih za placebo tijekom 12 placebo- i/ili aktivno kontroliranih kliničkih ispitivanja u trajanju do 12 tjedana pri dnevnim dozama celekoksiba od 100 do 800 mg. U dodatnim ispitivanjima, koja su koristila neselektivne NSAIL komparatore, približno je 7400 bolesnika s artritisom liječeno dnevnim dozama celekoksiba do 800 mg, obuhvaćajući približno 2300 bolesnika liječenih 1 godinu ili duže. Nuspojave uočene s celekoksibom u ovim dodatnim ispitivanjima bile su u skladu s onima za bolesnike s osteoartritisom i reumatoidnim artritisom navedenima u **tablici 1**.
- Nuspojave zabilježene s incidencijom većom nego za placebo za ispitanike liječene celekoksibom u dozi od 400 mg dnevno u dugotrajnim kliničkim ispitivanjima sprječavanja nastanka polipa u trajanju od 3 godine (APC, engl. *Adenoma Prevention with Celecoxib* i PreSAP, engl. *Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps* ispitivanja; vidjeti dio 5.1. *Kardiovaskularna sigurnost – dugotrajna ispitivanja koja su obuhvaćala bolesnike sa sporadičnim adenomatoznim polipima*).
- Nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet spontano su prijavljene tijekom razdoblja u kojem je, prema procjenama, > 70 milijuna bolesnika liječeno celekoksibom (različite doze, trajanje i indikacije). Iako su one bile identificirane kao reakcije nakon stavljanja lijeka u promet, konzultirani su podaci iz ispitivanja kako bi se procijenila učestalost. Učestalosti se temelje na kumulativnoj meta-analizi uz združivanje ispitivanja predstavljajući izloženost od 38 102 bolesnika.

Za procjenu učestalosti nuspojava korištena je sljedeća klasifikacija:

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave u kliničkim ispitivanjima celekoksiba i za vrijeme praćenja nakon stavljanja lijeka u promet (klasifikacija prema MedDRA-i)^{1,2}

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		sinusitis, infekcija gornjeg dišnog sustava, faringitis, infekcija mokraćnog sustava				
Poremećaji krvi i limfnog sustava			anemija	leukopenija, trombocitopenija	pancitopenija ⁴	
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost			anafilaktički šok ⁴ , anafilaktička reakcija ⁴	
Poremećaji metabolizma i prehrane			hiperkalemija			

Psihijatrijski poremećaji		nesanica	anksioznost, depresija, umor	konfuzno stanje, halucinacije ⁴		
Poremećaji živčanog sustava		omaglica, hipertenzija, glavobolja ⁴	cerebralni infarkt ¹ , parestezija, somnolencija	ataksija, disgeuzija	intrakranijalno krvarenje (uključujući fatalno intrakranijalno krvarenje) ⁴ , aseptički meningitis ⁴ , epilepsija (uključujući pogoršanje epilepsije) ⁴ , ageuzija ⁴ , anosmija ⁴	
Poremećaji oka			zamućen vid, konjunktivitis ⁴	krvarenje u oku ⁴	okluzija retinalne arterije ili vene ⁴	
Poremećaji uha i labirinta			tinitus, hipoakuzija ¹			
Srčani poremećaji		infarkt miokarda ¹	zatajenje srca, palpitacije, tahikardija	aritmija ⁴		
Krvožilni poremećaji	hipertenzija ¹ (uključujući i pogoršanje hipertenzije)			plućna embolija ⁴ , navale crvenila ⁴	vaskulitis ⁴	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		rinitis, kašalj, dispneja ¹	bronhospazam ⁴	pneumonitis ⁴		
Poremećaji probavnog sustava		mučnina ⁴ , bol u abdomenu, proljev, dispepsija, vjetrovi, povraćanje ¹ , disfagija ¹	konstipacija, gastritis, stomatitis, gastrointestinalna upala (uključujući pogoršanje gastrointestinalne upale), podrigivanje	gastrointestinalno krvarenje ⁴ , ulceracije duodenuma, želuca, jednjaka, crijeva i kolona, perforacija crijeva, ezofagitis, melena; pankreatitis, kolitis ⁴		
Poremećaji jetre i žuči			poremećaj funkcije jetre, povećane vrijednosti	hepatitis ⁴	zatajenje jetre ⁴ (ponekad fatalno ili je potrebna transplantacija)	

			jetrenih enzima (uključujući povećanje AST i ALT)		jetre), fulminantni hepatitis ⁴ (neki s fatalnim ishodom), nekroza jetre ⁴ , kolestaza ⁴ , kolestatski hepatitis ⁴ , žutica ⁴	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, pruritus (uključujući generalizirani pruritus)	urtikarija, ekhimoza ⁴	angioedem ⁴ , alopecija, fotoosjetljivost	eksfolijativni dermatitis ⁴ , multiformni eritem ⁴ , Stevens-Johnsonov sindrom ⁴ , toksična epidermalna nekroliza ⁴ , lijekom uzrokovan osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ⁴ , akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) ⁴ , bulozni dermatitis ⁴	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija ⁴	mišićni grčevi (grčevi u nogama)		miozitis ⁴	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			povišen kreatinin u krvi, povišena ureja u krvi	akutno zatajenje bubrega ⁴ , hiponatremija ⁴	tubulointersticijski nefritis ⁴ , nefrotski sindrom ⁴ , glomerulonefritis minimalnih lezija ⁴	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				menstrualni poremećaj ⁴		neplodnost u žena (smanjena plodnost u žena) ³
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		simptomi nalik gripi, periferni edem/retencija tekućine	edem lica, bol u prsištu ⁴			
Ozljede, trovanja i proceduralne		ozljeda (slučajna ozljeda)				

komplikacije						
	¹ Nuspojave na lijek koje su se pojavile u kliničkim ispitivanjima sprječavanja nastanka polipa, predstavljajući ispitanike liječene celekoksibom 400 mg dnevno u 2 klinička ispitivanja u trajanju do 3 godine (APC i PreSAP klinička ispitivanja). Gore navedene nuspojave na lijek u kliničkim ispitivanjima sprječavanja nastanka polipa samo su one nuspojave koje su prethodno prepoznate u post-marketingškom praćenju nakon stavljanja lijeka na tržište ili su se pojavile češće nego u kliničkim ispitivanjima artritisa.					
	² Nadalje, sljedeće <i>prethodno nepoznate</i> nuspojave javile su se u kliničkim ispitivanjima sprječavanja pojave polipa predstavljajući ispitanike liječene celekoksibom 400 mg dnevno u 2 klinička ispitivanja u trajanju do 3 godine (APC i PreSAP klinička ispitivanja): Česte: angina pektoris, sindrom iritabilnih crijeva, nefrolitijaza, povišen kreatinin u krvi, benigna hiperplazija prostate, povećanje tjelesne težine. Manje česte: infekcija s <i>Helicobacter pylori</i> , herpes zoster, erizipel, bronhopneumonija, labirintitis, gingivitis, lipom, skotomi staklastog tijela, konjunktivalna hemoragija, duboka venska tromboza, disfonija, hemoroidalna hemoragija, često pražnjenje crijeva, ulceracije u usnoj šupljini, alergijski dermatitis, ganglion, nokturija, vaginalna hemoragija, pojačana osjetljivost dojki (na dodir), fraktura donjeg dijela uda, povišen natrij u krvi.					
	³ Žene koje namjeravaju zatrudnjeti isključene su iz svih ispitivanja, tako da konzultacija baze podataka za učestalost ovih događaja nije razložna.					
	⁴ Učestalosti se temelje na kumulativnoj meta analizi uz združivanje ispitivanja predstavljajući izloženost u 38 102 bolesnika.					

U završnim podacima (dodjeljenim) iz APC i PreSAP kliničkih ispitivanja u bolesnika liječenih celekoksibom 400 mg dnevno tijekom 3 godine (kombinirani podaci iz oba klinička ispitivanja; vidjeti dio 5.1. za rezultate iz pojedinih kliničkih ispitivanja), stopa prekoračenja nad placebom za infarkt miokarda bila je 7,6 događaja na 1000 bolesnika (manje često) te nije postojala stopa prekoračenja za moždani udar (tipovi nisu diferencirani) nad placebom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Nema kliničkog iskustva predoziranja. Primijenjene su pojedinačne doze do 1200 mg i višekratne doze do 1200 mg dva puta dnevno zdravim ispitanicima tijekom devet dana bez klinički značajnih nuspojava.

Liječenje

U slučaju sumnje na predoziranje treba izvršiti odgovarajuće suportivno medicinsko liječenje, npr. pražnjenje želuca, klinički nadzor te, ako je potrebno, uvođenje simptomatskog liječenja. Malo je vjerojatno da će dijaliza biti učinkovita metoda uklanjanja lijeka zbog opsežnog vezanja za proteine plazme.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem, koksibi.
ATK oznaka: M01AH01.

Mehanizam djelovanja

Celekoksib je oralni, selektivni inhibitor ciklooksigenaze-2 (COX-2) unutar raspona kliničke doze (200-400 mg dnevno). Nije uočena statistički značajna inhibicija COX-1 (procijenjena kao *ex vivo* inhibicija stvaranja tromboksana B₂ [TxB₂]) u navedenom rasponu doza u zdravih dobrovoljaca.

Farmakodinamički učinci

Ciklooksigenaza je odgovorna za sintezu prostaglandina. Identificirane su dvije izoforme, COX-1 i COX-2. COX-2 je izoforma enzima za kojeg se pokazalo da ga induciraju proinflamatorni stimulansi te se pretpostavilo da je primarno odgovoran za sintezu prostanooidnih medijatora boli, upale i vrućice. COX-2 također je uključen u ovulaciju, implantaciju i zatvaranje ductus arteriosusa, regulaciju funkcije bubrega i funkcije središnjeg živčanog sustava (indukcija vrućice, percepcije boli i kognitivna funkcija). Također može imati ulogu u zacjeljivanju ulkusa. COX-2 je pronađen u tkivu oko želučanih ulkusa u ljudi, ali njegova važnost u zacjeljivanju ulkusa nije utvrđena.

Razlika u antitrombotičnoj aktivnosti između nekih COX-1 inhibirajućih NSAIL i COX-2 selektivnih inhibitora može biti od kliničke važnosti u bolesnika s rizikom pojave tromboembolijskih reakcija. COX-2 selektivni inhibitori smanjuju stvaranje sistemskog (a time moguće i endotelnog) prostaciklina bez utjecaja na tromboksan u trombocitima.

Celekoksib je diaril-supstituirani pirazol, po kemijskom sastavu sličan drugim ne-arilaminskim sulfonamidima (npr. tiazidi, furosemid), ali se razlikuje od arilaminskih sulfonamida (npr. sulfametoksazol i drugi sulfonamidni antibiotici).

Nakon visokih doza celekoksiba uočen je učinak na stvaranje TxB_2 ovisan o dozi. Međutim, u zdravih ispitanika, u ispitivanjima malih višekratnih doza s 600 mg BID (tri puta više od najviše preporučene doze) celekoksib nije imao učinak na agregaciju trombocita i vrijeme krvarenja u usporedbi s placebo skupinom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Provedeno je nekoliko kliničkih ispitivanja koja su potvrdila djelotvornost i sigurnost lijeka kod osteoartritis, reumatoidnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa. Celekoksib je procijenjen za liječenje upale i boli kod osteoartritis koljena i kuka u približno 4200 bolesnika u kliničkom ispitivanju s placebom i aktivnom kontrolom u trajanju do 12 tjedana. Celekoksib je također procijenjen za liječenje upale i boli kod reumatoidnog artritisa u približno 2100 bolesnika u kliničkim ispitivanjima s placebom i aktivnom kontrolom u trajanju do 24 tjedna. Celekoksib je pri dnevnim dozama od 200 mg do 400 mg ublažavao bol unutar 24 sata od doziranja. Celekoksib je procijenjen za simptomatsko liječenje ankilozantnog spondilitisa u 896 bolesnika u kliničkim ispitivanjima s placebom i aktivnom kontrolom u trajanju do 12 tjedana. Celekoksib je pri dozama od 100 mg BID (dvaput dnevno), 200 mg QD (jednom dnevno), 200 mg BID (dvaput dnevno) i 400 mg QD (jednom dnevno) u ovim ispitivanjima pokazao značajno poboljšanje s obzirom na bolove, opći tijek bolesti i funkciju bolesnika s ankilozantnim spondilitisom.

Provedeno je pet randomiziranih, dvostruko slijepih kontroliranih ispitivanja uključujući shematsku endoskopiju gornjeg gastrointestinalnog trakta u približno 4500 bolesnika koji nisu imali inicijalnu ulceraciju (doze celekoksiba od 50 mg do 400 mg dvaput dnevno). U dvanaest tjedana endoskopskih ispitivanja, celekoksib (100-800 mg dnevno) se povezivao sa značajno manjim rizikom pojave gastroduodenalnih ulkusa u usporedbi s naproksenom (1000 mg dnevno) i ibuprofenom (2400 mg dnevno). Podaci nisu bili dosljedni u usporedbi s diklofenakom (150 mg dnevno). U dva ispitivanja od navedenih dvanaestotjednih ispitivanja, postotak bolesnika s endoskopskom gastroduodenalnom ulceracijom nije bio značajno različit između placebo skupine i skupine koja je primala celekoksib 200 mg dvaput dnevno i 400 mg dvaput dnevno.

U prospektivnom dugotrajnom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka (u trajanju od 6 do 15 mjeseci, CLASS ispitivanje), 5800 bolesnika s osteoartritisom (OA) i 2200 bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA) primalo je celekoksib 400 mg BID (dvaput dnevno) (4 odnosno 2 puta veća doza od preporučene kod OA i RA), ibuprofen od 800 mg TID (triput dnevno) ili diklofenak od 75 mg BID (dvaput dnevno) (oba u terapijskim dozama). 22% uključenih bolesnika istodobno je uzimalo nisku dozu acetilsalicilatne kiseline (≤ 325 mg/dan), prvenstveno kao kardiovaskularnu (CV) profilaksu. Kod primarnog ishoda, komplikacija s ulkusom (definirane kao gastrointestinalno krvarenje, perforacija ili opstrukcija), celekoksib se nije značajno razlikovao od ibuprofena ili diklofenaka u monoterapiji. Ni u

skupini koja je primala kombinaciju nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL) nije bilo statistički značajne razlike kod komplikacija s ulkusima (relativni rizik 0,77, 95 % CI 0,41-1,46, na temelju cijelog trajanja ispitivanja). Za kombinirani ishod simptomatskih ulkusa i ulkusa nastalih kao komplikacija, incidencija je bila značajno niža u skupini koja je primala celekoksib u usporedbi sa skupinom koja je primala NSAIL, relativni rizik iznosio je 0,66, 95% CI 0,45-0,97, no ne i pri usporedbi celekoksiba i diklofenaka. Oni bolesnici koji su istodobno primali celekoksib i nisku dozu acetilsalicilatne kiseline, imali su 4 puta više komplikacija s ulkusima nego bolesnici koji su primali monoterapiju celekoksiba. Incidencija klinički značajnog smanjenja hemoglobina (>2 g/dl), potvrđena ponovljenim testiranjima, bila je značajno niža u bolesnika na celekoksibu u usporedbi sa skupinom koja je primala NSAIL, relativni rizik iznosio je 0,29, 95% CI 0,17- 0,48. Značajno manja incidencija ovog događaja kod primanja celekoksiba održala se tijekom primjene s ili bez primjene acetilsalicilatne kiseline.

U prospektivnom, randomiziranom, 24-tjednom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka u bolesnika koji su imali ≥ 60 godina ili su prethodno bolovali od gastroduodenalnih ulkusa (bolesnici koji su uzimali acetilsalicilatnu kiselinu bili su isključeni), postotak bolesnika sa sniženom razinom hemoglobina (≥ 2 g/dl) i/ili hematokrita ($\geq 10\%$) zbog utvrđenog ili pretpostavljenog gastrointestinalnog uzroka bio je niži u skupini liječenoj celekoksibom 200 mg dvaput na dan (N=2238), u usporedbi sa skupinom liječenom diklofenakom SR 75 mg dvaput na dan uz omeprazol 20 mg jednom na dan (N=2246) (0,2% prema 1,1% za utvrđeni gastrointestinalni uzrok, $p = 0,004$; 0,4% prema 2,4% za pretpostavljeni gastrointestinalni uzrok, $p = 0,0001$). Stope klinički manifestiranih gastrointestinalnih komplikacija poput perforacije, opstrukcije ili krvarenja bile su vrlo niske i nije bilo razlika između skupina (4-5 po skupini).

Kardiovaskularna sigurnost – dugotrajna ispitivanja koja su obuhvaćala ispitanike sa sporadičnim adenomatoznim polipima

Provedena su dva ispitivanja koja su obuhvaćala ispitanike sa sporadičnim adenomatoznim polipima liječene celekoksibom tj. APC kliničko ispitivanje (eng. *Adenoma Prevention with Celecoxib*; sprječavanje adenoma s celekoksibom) i PreSAP kliničko ispitivanje (eng. *Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps*; sprječavanje spontanih adenomatoznih polipa). U APC kliničkom ispitivanju, postojalo je povećanje u kompozitnom ishodu kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara (utvrđenih) vezano uz dozu celekoksiba u usporedbi s placebom tijekom 3 godine liječenja. PreSAP kliničko ispitivanje nije pokazalo statistički značajno povećanje rizika za isti kompozitni ishod.

U APC kliničkom ispitivanju, relativni rizici uspoređeni s placebom za kompozitni ishod (utvrđen) kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara iznosili su 3,4 (95% CI 1,4 – 8,5) s celekoksibom 400 mg dva puta dnevno i 2,8 (95% CI 1,1 – 7,2) s celekoksibom 200 mg dvaput dnevno. Kumulativne stope za ovaj kompozitni ishod tijekom 3 godine iznosile su 3,0% (20/671 ispitanika), odnosno 2,5% (17/685 ispitanika), u usporedbi s 0,9% (6/679 ispitanika) za placebo. Povećanja za skupine s obje doze celekoksiba u odnosu na placebo bila su uglavnom zbog povećane incidencije infarkta miokarda.

U PreSAP kliničkom ispitivanju, relativan rizik u usporedbi s placebom za ovaj isti kompozitni ishod (utvrđen) bio je 1,2 (95% CI 0,6–2,4) s celekoksibom 400 mg jednom dnevno u usporedbi s placebom. Kumulativne stope za ovaj kompozitni ishod tijekom 3 godine iznosile su 2,3% (21/933 ispitanika), odnosno 1,9% (12/628 ispitanika). Incidencija infarkta miokarda (utvrđen) iznosila je 1,0% (9/933 ispitanika) s celekoksibom 400 mg jednom dnevno i 0,6% (4/628 ispitanika) s placebom.

Podaci iz trećeg dugotrajnog ispitivanja, ADAPT (eng. *The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial*; kliničko ispitivanje sprječavanja upale u Alzheimerovoj bolesti), nisu pokazali značajno povećanje kardiovaskularnog rizika s celekoksibom 200 mg dvaput dnevno u usporedbi s placebom. Relativni rizik u usporedbi s placebom za sličan kompozitni ishod (KV smrt, IM, moždani udar) iznosio je 1,14 (95% CI 0,61–2,12) s celekoksibom 200 mg dvaput dnevno. Incidencija infarkta miokarda iznosila je 1,1% (8/717 bolesnika) s celekoksibom 200 mg dva puta dnevno i 1,2%

(13/1070 bolesnika) s placebom.

Prospektivna randomizirana procjena ukupne sigurnosti celekoksiba u usporedbi s ibuprofenom ili naproksenom (PRECISION)

PRECISION ispitivanje je bilo dvostruko slijepo ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti u bolesnika s osteoartritisom (OA) ili reumatoidnim artritisom (RA) ili s visokim rizikom za kardiovaskularne bolesti, u kojem je uspoređivan celekoksib (200-400 mg dnevno) s naproksenom (750-1000 mg dnevno) i ibuprofenom (1800-2400 mg) dnevno. Primarni ishod, engl. *Antiplatelet Trialists Collaboration* (APTC), bio je neovisno utvrđen kompozit kardiovaskularne smrti (uključujući hemoragičnu smrt), nefatalnog infarkta miokarda ili nefatalnog moždanog udara. Za ocjenu neinferiornosti, ispitivanje je planirano s 80% djelotvornosti. Kako bi se zaštitio probavni trakt, svim je bolesnicima propisan open-label esomeprazol (20-40 mg). Bolesnicima koji su uzimali aspirin u malim dozama dopušteno je nastaviti terapiju, a kod početne vrijednosti gotovo polovica ispitanika je uzimala aspirin. Sekundarni i tercijarni ishodi uključuju kardiovaskularne, gastrointestinalne i bubrežne ishode. Prosječna podijeljena doza iznosila je 209±37 mg/dan za celekoksib, 2045±246 za ibuprofen i 852±103 za naproksen.

Što se tiče primarnog ishoda, celekoksib je, u usporedbi s naproksenom ili ibuprofenom, ispunio sva četiri unaprijed navedena zahtjeva za neinferiornost, vidjeti tablicu 2.

Ostali neovisno utvrđeni sekundarni i tercijarni ishodi uključuju kardiovaskularne, gastrointestinalne i bubrežne ishode. Nadalje, provedena je četveromjesečna substudija s fokusom na učinke triju lijekova na krvni tlak mjeren uz ambulantni nadzor.

Tablica 2. Primarna analiza APTC utvrđenih kompozitnih ishoda

Analiza podataka bolesnika predviđenih za liječenje (engl. <i>Intent-To-Treat Analysis</i>, ITT, tijekom 30 mjeseci)			
	celekoksib 100-200 mg dvaput dnevno	ibuprofen 600-800 mg triput dnevno	naproksen 375-500 mg dvaput dnevno
N	8072	8040	7969
Ispitanici s događajima	188 (2,3%)	218 (2,7%)	201 (2,5%)
Usporedba parova	celekoksib vs. naproksen	celekoksib vs. ibuprofen	ibuprofen vs. naproksen
HR (95% CI)	0,93 (0,76, 1,13)	0,86 (0,70, 1,04)	1,08 (0,89, 1,31)
Modificirana Analiza podataka bolesnika predviđenih za liječenje (mITT, na liječenju tijekom 43 mjeseca)			
	celekoksib 100-200 mg dvaput dnevno	ibuprofen 600-800 mg triput dnevno	naproksen 375-500 mg dvaput dnevno
N	8030	7990	7933
Ispitanici s događajima	134 (1,7%)	155 (1,9%)	144 (1,8%)
Usporedba parova	celekoksib vs. naproksen	celekoksib vs. ibuprofen	ibuprofen vs. naproksen
HR (95% CI)	0,90 (0,72, 1,14)	0,81 (0,64, 1,02)	1,12 (0,889, 1,40)

Rezultati su sveukupno bili brojčano slični u skupinama koje su primale celekoksib i komparativnim skupinama za sekundarne i tercijarne ishode te sveukupno nije bilo neočekivanih sigurnosnih nalaza.

Uzimajući sveukupno, ispitivanje PRECISION pokazuje da je celekoksib u najnižoj odobrenoj dozi od 100 mg dvaput dnevno neinferioran ibuprofenu doziranom u rasponu od 600 mg do 800 mg triput dnevno ili naproksenu doziranom u rasponu od 375 mg do 500 mg dvaput dnevno, s obzirom na kardiovaskularne štetne učinke. Budući da su kardiovaskularni rizici skupine NSAIL lijekova, uključujući koksibe, ovisni o dozama, rezultati za celekoksib u dozi od 200 mg dnevno ne mogu se kod kompozitnog kardiovaskularnog ishoda ekstrapolirati na režim doziranja većih doza celekoksiba.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Celekoksib se dobro apsorbira dosežući vršnu koncentraciju u plazmi nakon približno 2-3 sata. Uzimanje s hranom (obrokom s visokim udjelom masti) odgađa apsorpciju celekoksiba za oko 1 sat što rezultira s T_{max} od oko 4 sata i povećanjem bioraspoloživosti za oko 20%.

Distribucija

Vežanje za proteine plazme iznosi oko 97% kod terapijskih koncentracija lijeka u plazmi, a lijek se pretežno ne veže za eritrocite.

Biotransformacija

Metabolizam celekoksiba primarno je posredovan citokromom P450 2C9. Tri metabolita, inaktivni kao COX-1 ili COX-2 inhibitori identificirani su u plazmi ljudi, tj. primarni alkohol, odgovarajuća karboksilna kiselina i njen glukuronidni konjugat.

Aktivnost citokroma P450 2C9 smanjena je u pojedinaca s genetskim polimorfizmom koji dovodi do smanjenja enzimske aktivnosti, kao što su homozigoti za CYP2C9*3 polimorfizam.

U farmakokinetičkom ispitivanju celekoksiba od 200 mg primijenjenog jednom dnevno u zdravih dobrovoljaca, genotipiziranih ili kao CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 ili CYP2C9*3/*3, medijan C_{max} i AUC_{0-24} celekoksiba na 7. dan ispitivanja bio je približno 4 puta, odnosno 7 puta veći u ispitanika genotipiziranih kao CYP2C9*3/*3 u usporedbi s drugim genotipovima. U tri odvojena ispitivanja pojedinačnih doza, koja su uključivala ukupno 5 ispitanika genotipizirana kao CYP2C9*3/*3, AUC_{0-24} pojedinačne doze se povećao za približno 3 puta u usporedbi s normalnim metabolizatorima. Procjenjuje se da je među različitim etničkim skupinama učestalost homozigotnog *3/*3 genotipa 0,3-1,0%.

Bolesnicima za koje je poznato ili se sumnja da su slabi CYP2C9 metabolizatori na temelju prethodne anamneze/iskustva s drugim CYP2C9 supstratima potrebno je celekoksib primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.2.).

Nisu zabilježene klinički značajne razlike u farmakokinetičkim parametrima celekoksiba između starijih afroamerikanaca i bijelaca.

Koncentracija celekoksiba u plazmi se u starijih žena (>65 godina) povećala za približno 100%.

Eliminacija

Celekoksib se uglavnom eliminira metabolizmom. Manje od 1% doze izlučuje se urinom u nepromijenjenom obliku. Interindividualna varijabilnost izloženosti celekoksibu je približno 10 puta. Farmakokinetika celekoksiba u rasponu terapijskih doza nije ovisna o dozi i vremenu. Poluvrijeme eliminacije je 8 do 12 sati. Koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postignute su unutar 5 dana liječenja.

Oštećenje funkcije bubrega

Nema mnogo iskustva s celekoksibom kod oštećenja funkcije bubrega. Farmakokinetika celekoksiba nije bila ispitana u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, ali vjerojatno nije značajno izmijenjena u ovih bolesnika. Stoga se preporučuje oprez u liječenju bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Kod teških oštećenja funkcije bubrega celekoksib je kontraindiciran.

Oštećenje funkcije jetre

U usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre, bolesnici s blagim oštećenjem jetre imali su srednju vrijednost povećanja C_{max} od 53% i AUC od 26% celekoksiba. Odgovarajuće vrijednosti u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre iznosile su 41%, odnosno 146%. Metabolički kapacitet u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre bio je u najboljoj korelaciji s njihovim vrijednostima albumina. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (s albuminom u

serumu 25-35 g/l) liječenje treba započeti s pola preporučene doze. Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre (albumin u serumu <25 g/l) nisu obuhvaćeni ispitivanjem i celekoksib je kontraindiciran u ovoj skupini bolesnika.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, mutagenosti ili kancerogenosti osim onih navedenih u dijelovima 4.4., 4.6. i 5.1. ovog sažetka.

Celekoksib je pri peroralnim dozama ≥ 150 mg/kg/dan (otprilike dvostruko veća izloženost od izloženosti u ljudi kod doziranja od 200 mg dvaput dnevno na osnovi vrijednosti AUC_{0-24}) u kunića koji su lijek dobivali za vrijeme organogeneze uzrokovao povećanu incidenciju defekta ventrikularnog septuma, rijetkog događaja, te promjena na fetusu kao što su sraštena rebra, sraštena *sternebrae* i deformirane *sternebrae*. U štakora koji su celekoksib primali peroralno za vrijeme organogeneze u dozama od ≥ 30 mg/kg/dan (otprilike šest puta veća izloženost od izloženosti u ljudi kod doziranja od 200 mg dvaput dnevno na osnovi vrijednosti AUC_{0-24}) opaženo je o dozi ovisno povećanje dijafragmalnih hernija. Ti se učinci očekuju nakon inhibicije sinteze prostaglandina. U štakora je izloženost celekoksibu za vrijeme ranog embrionalnog razvoja dovela do predimplantacijskih i postimplantacijskih gubitaka te smanjenog preživljenja embrija/fetusa.

Celekoksib se izlučivao u mlijeko štakorica. U peri-post natalnim ispitivanjima u štakora uočena je toksičnost za mladunce.

U dvogodišnjem ispitivanju toksičnosti primijećeno je povećanje neadrenalne tromboze u mužjaka štakora pri visokim dozama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra kapsule:

laktoza hidrat

povidon

karmelozanatrij, umrežena

natrijev laurilsulfat

magnezijev stearat

Ovojnica kapsule:

želatina

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, žuti (E172) - samo za 200 mg tvrde kapsule

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (PVC//Al): 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 ili 100 tvrdih kapsula, u kutiji.

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Aclexa 100 mg tvrde kapsule: HR-H-588044913

Aclexa 200 mg tvrde kapsule: HR-H-575399681

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. siječnja 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 02. siječnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04. siječnja 2022.