CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aclexa, 100 mg, kapsułki, twarde
Aclexa, 200 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Aclexa, 100 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka, twarda zawiera 100 mg celekoksybu (*Celecoxibum*).
Aclexa, 200 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka, twarda zawiera 200 mg celekoksybu (*Celecoxibum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

	100 mg, kapsułki twarde	200 mg, kapsułki twarde
laktoza	24 mg	47 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda (kapsułka)

100 mg, Każda kapsułka o długości 15,4 mm - 16,2 mm składa się z białego korpusu i wieczka; kapsułki zawierają biały lub prawie biały granulat.

200 mg, Każda kapsułka o długości 18,9 mm – 19,7 mm składa się z brązowożółtego korpusu i wieczka; kapsułki zawierają biały lub prawie biały granulat.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Aclexa jest wskazany do leczenia objawowego choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych.

Decyzję o przepisaniu selektywnego inhibitora cyklooksygenazy-2 (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 celekoksybu 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 rodzajów leczenia.

Reumatoidalne zapalenie stawów:
Zalecana początkowa dawka dobowa 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 rodzajów leczenia.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa:
Najczęściej zalecana dawka dobowa 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**. Jeśli, mimo zwiększenia dawki, w ciągu dwóch tygodni nie nastąpi poprawa skuteczności terapii, należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia.

Maksymalna zalecana dawka dobowa wynosi 400 mg we wszystkich wskazaniach.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Tak jak u osób dorosłych w wieku poniżej 65 lat, początkowo należy stosować dawkę dobową 200 mg. 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).

Zaburzenia czynności wątroby
Leczenie należy rozpocząć od dawki o połowę mniejszej od zalecanej. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie albumin w surowicy od 25 g/l do 35 g/l) 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 celekoksybu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone, dlatego w takich przypadkach należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież
Celekoksyb nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

Zaburzenia metabolizmu zależnego od cytochromu CYP2C9
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).

Sposób podania

Podanie doustne
Kapsułkę należy połknąć w całości, popijając wodą.
Produkt Aclexa może być przyjmowany z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stwierdzona nadwrażliwość na sulfonamidy.

Czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawienie z przewodu pokarmowego.

Występowanie w wywiadzie astmy, ostrego zapalenia błony śluzowej nosa, polipów w jamie nosowej, obrzęku naczynioruchowego, pokrzywki lub innej reakcji alergicznej po przyjęciu kwasu acetylosalicylowego (aspiryny) lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w tym selektywnych inhibitorów COX-2.

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 i (lub) choroba naczyń obwodowych, oraz 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, leki przeciwpłytkowe (takie jak kwas acetylosalicylowy) lub 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, jakie celekoksyb wywołuje w odniesieniu do 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 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. Stosowanie leków z grupy NLPZ, w tym selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy typu 2 (COX-2) zostało powiązane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zakrzepowych w przypadku dłuższego stosowania. Dokładna wielkość tego ryzyka w odniesieniu do pojedynczej dawki oraz dokładna długość trwania leczenia związana ze wzrostem ryzyka nie zostały określone. 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 tytoń) 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 przeciwpłytkowego. Z tego względu nie należy przerywać leczenia przeciwpłytkowego (patrz punkt 5.1).

Zatrzymanie płynów i obrzęki
Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych hamujących syntezę prostaglandyn, obserwuje się zatrzymywanie (retencję) 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, 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, podawane w tych badaniach, 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). Pacjentów z tych grup ryzyka 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), niewydolność wątroby, zaburzenia czynności wątroby (niekiedy zakończone zgonem lub wymagające 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 ustalanej 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 obejmujące: złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, jako objawy związane z przyjmowaniem celekoksybu (patrz punkt 4.8). W związku ze stosowaniem celekoksybu zgłaszano również rumień trwały (ang. *fixed drug eruption*, FDE), który może występować jako cięższy wariant znany jako uogólniona pęcherzowa postać rumienia trwałego (ang. *generalised bullous fixed drug eruption*, GBFDE) (patrz punkt 4.8). U pacjentów przyjmujących celekoksyb obserwowano objawy ciężkiej nadwrażliwości {w tym reakcję anafilaktyczną, obrzęk naczynioruchowy i wysypkę polekową z eozynofilią i objawami uogólnionymi (ang. DRESS - *Drug Rash With Eosinophilia And Systemic Symptoms*), 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). Pacjenci wydają się być najbardziej narażeni na te reakcje na wczesnym etapie terapii: początek reakcji występuje w większości przypadków w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Należy przerwać stosowanie celekoksybu w wypadku wystąpienia pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub jakichkolwiek 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 Aclexa zawiera laktozę i sód.
Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Leki przeciwzakrzepowe
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).
Opisywano przypadki krwawień związanych z wydłużeniem czasu protrombinowego u pacjentów (głównie w podeszłym wieku), przyjmujących jednocześnie warfarynę i celekoksyb. Niektóre z nich były zakończone śmiercią.

Leki przeciwnadciśnieniowe
NLPZ mogą zmniejszać skuteczność leków przeciwnadciśnieniowych, w tym inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II, diuretyków i beta-adrenolitycznych. Związane z tymi lekami 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, antagonistów receptora angiotensyny II i/lub diuretyków 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 statystycznie wzrostu średniego dobowego ciśnienia skurczowego ani rozkurczowego, ustalonego w trakcie 24-godzinnego pomiaru ambulatoryjnego, w porównaniu do grupy placebo. Podczas ostatniego badania kontrolnego 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 mm Hg 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
Jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ i cyklosporyny lub takrolimusu może zwiększać działanie uszkadzające nerki odpowiednio cyklosporyny lub takrolimusu. Należy monitorować czynność nerek w przypadku jednoczesnego stosowania celekoksybu i któregokolwiek z tych produktów leczniczych.

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 produkty lecznicze

Hamowanie CYP2D6
Celekoksyb jest inhibitorem cytochromu CYP2D6. Stężenia w osoczu produktów leczniczych, które są substratami tego enzymu, mogą zwiększać się podczas jednoczesnego stosowania celekoksybu. Do leków metabolizowanych przez CYP2D6 należą między innymi leki przeciwdepresyjne (trójcykliczne i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny), neuroleptyki i leki

przeciwarytmiczne. 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 dekstrometorfanu 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 leków metabolizowanych przez CYP2C19 jest diazepam, cytalopram i imipramina.

Doustne środki antykoncepcyjne
W badaniu interakcji celekoksyb nie wywierał istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (1 mg noretysteronu/35 µg etynylestradiolu).

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

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

Lit
U zdrowych osób jednoczesne stosowanie 200 mg celekoksybu 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 przerwania leczenia celekoksybem.

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 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 celekoksybu i 200 mg raz na dobę flukonazolu, który jest silnym inhibitorem CYP2C9, powodowało średnie zwiększenie C_{max} celekoksybu o 60% i AUC o 130%. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP2C9, takich jak ryfampicyna, karbamazepina i barbiturany, może zmniejszać stężenie celekoksybu w osoczu.

Ketokonazol i leki zobojętniające
Nie zaobserwowano, aby ketokonazol lub produkty zobojętniające wywierały wpływ na farmakokinetykę celekoksybu.

Dzieci i młodzież
Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
W badaniach na zwierzętach (szczury i króliki) wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym wady rozwojowe (patrz punkty 4.3 i 5.3). Hamowanie syntezy prostaglandyn może wywierać niekorzystny wpływ na przebieg ciąży. Dane uzyskane z badań epidemiologicznych sugerują 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 produkty lecznicze hamujące syntezę prostaglandyn, może wywoływać atonię macicy i przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego w ostatnim trymestrze ciąży.

Leki z grupy NLPZ, w tym celekoksyb, stosowane w drugim lub trzecim trymestrze ciąży mogą powodować zaburzenia czynności nerek u płodu, 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 zaprzestaniu stosowania.

Stosowanie celekoksybu 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 celekoksybu.

Karmienie piersią
Celekoksyb przenika do mleka karmiących szczurów w stężeniach podobnych do stężeń produktu w osoczu. Po podaniu celekoksybu karmiącym kobietom zaobserwowano, że produkt w bardzo niewielkim stopniu przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Kobiety przyjmujące celekoksyb nie powinny karmić piersią.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Aclexa może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Pacjenci, u których podczas stosowania celekoksybu 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 lub reumatoidalnym zapaleniem stawów z częstotliwością większą niż 0,01% lub 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 kontrolowanych badaniach klinicznych z wykorzystaniem innych nieselektywnych produktów z grupy NLPZ około 7400 pacjentów z zapaleniem stawów było leczonych celekoksybem w dawkach dobowych do 800 mg. 2300 spośród nich przyjmowało celekoksyb 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 celekoksyb w dawkach 400 mg na dobę (badania APC [Celekoksyb w zapobieganiu sporadycznie występującym gruczolakom okrężnicy i odbytnicy] i PreSAP [Zapobieganie sporadycznie występującym polipom

gruczolakowatym okrężnicy i odbytnicy]; patrz punkt 5.1, Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe – długoterminowe badania obejmujące pacjentów ze sporadycznie występującymi polipami gruczolakowatymi).

- Działania niepożądane spontanicznie zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu w okresie, w którym szacuje się, że > 70 milionów pacjentów otrzymywało celekoksyb (w różnych dawkach, różnym czasie trwania leczenia oraz różnych wskazaniach). Mimo, że były to działania niepożądane zgłaszane po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu, do oszacowania częstości ich występowania wykorzystano dane z badań klinicznych. Częstości określono w oparciu o wyniki metaanalizy skumulowanych danych z badań, w których produkt leczniczy stosowało ogółem 38 102 pacjentów.

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane celekoksybu podsumowane i podzielone według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania.

- Bardzo często (≥1/10)
- Częste (≥1/100 do <1/10)
- Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
- Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
- Bardzo rzadko (<1/10,000)
- Częstość nieznana (częstość 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]

	Bardzo często	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Częstość nieznana**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie zatok, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, zakażenia				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość	Leukopenia, Małopłytko-wość	Niedokrwistość aplastyczna[4]	
Zaburzenia układu immunologi-cznego		Nadwrażliwość			Wstrząs anafilaktyczny[4], reakcja anafilaktyczna[4]	
Zaburzenia metabolizmu i			Hyperkaliemia			
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność	Niepokój, depresja,	Stan splątania, omamy		

Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, hipertonia (wzmożone napięcie mięśni), ból głowy[4]	Udar mózgu[1], parestezje, senność	Ataksja, zaburzenia smaku	Krwotok Wewnątrzczaszko-wy (w tym krwotok wewnątrzczaszkowy zakończony zgonem)[4], zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych jałowe[4], padaczka (w tym nasilenie przebiegu padaczki)[4], utrata smaku[4], utrata węchu[4]	
Zaburzenia oka			Niewyraźne widzenie, zapalen	Krwotok do wnętrza oka[4]	Zamknięcie tętnicy siatkówkowej[4], zamknięcie	
Zaburzenia ucha i			Szumy uszne, niedosłuch[1]			
Zaburzenia serca		Zawał mięśnia sercowego[1]	Niewydolność serca, kołatanie,	Arytmia[4]		
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze[1] (w tym nasilenie nadciśnie			Zatorowość płucna[4],	Zapalenie naczyń[4]	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i		Zapalenie błony śluzowej nosa, kaszel, duszność[1]	Skurcz oskrzeli[4]	Zapalenie płuc[4]		

Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności[4], ból brzucha, biegunka, niestrawność, wzdęcia z oddawaniem gazów, wymioty[1], dysfagia[1]	Zaparcia, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenia w obrębie żołądka i jelit (w tym pogorszenie przebiegu zapalenia w obrębie żołądka i jelit), odbijanie	Krwotok z przewodu pokarmowego[4], wrzód dwunastnicy, wrzód żołądka, wrzód przełyku, wrzód jelita cienkiego, wrzód jelita grubego, perforacj		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (w tym zwiększenie aktywności AspAT i AlAT)	Zapalenie wątroby[4]	Niewydolność wątroby[4] (czasami zakończona zgonem lub wymagająca przeszczepu), zapalenie wątroby piorunujące[4] (niekiedy zakończone zgonem), martwica wątroby[4], cholestaza[4], zapalenie wątroby cholestatyczne[4], żółtaczka[4]	

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, świąd (w tym świąd uogólniony)	Pokrzywka wylewy podskórne[4]	Obrzęk Naczynio-ruchowy[4], łysienie, uczulenie na światło	Zapalenie skóry złuszczające[4], rumień wielopostaciowy[4], zespół Stevens-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka[4], reakcja na lek z eozynofilią i objawami uogólnionymi (ang. DRESS)[4], ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP)[4]	Uogólniona pęcherzowa postać rumienia trwałego (GBFDE), rumień trwały (FDE)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i		Bóle stawów[4]	Skurcze mięśni (kurcze nóg)		Zapalenie mięśni[4]	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększone stężenie mocznika we krwi	Ostra Niewydolność nerek[4], hiponatremia[4]	Śródmiąższowe zapalenie nerek[4], zespół nerczycowy[4], zapalenie kłębuszków nerkowych, submikroskopowe[4]	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Zaburzenia menstrua-cyjne[4]		Niepłodność kobiet (zmniejszenie płod-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Objawy grypopodobne, (choroba grypopodobna), obrzęk obwodowy/zatrzymywanie	Obrzęk twarzy ból w klatce piersiowej[4]			
Urazy, zatrucia i powikłania po		Uraz (przypadkowy uraz)				

AspAT — aminotransferaza asparaginowa

AlAT — aminotransferaza alaninowa

[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 Spontaneus 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] 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, tłuszczaki, męt w ciele szklistym, krwotok spojówkowy, zakrzepica żył głębokich, dysfonia, krwotok hemoroidalny, częste oddawanie stolca, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, alergiczne zapalenie skóry, torbiele galaretowate, oddawanie moczu w nocy, krwotok z dróg rodnych, tkliwość piersi, złamania kończyn dolnych, zwiększone stężenie sodu we krwi.

[3] Kobiety, które zamierzają zajść w ciążę, zostały wykluczone ze wszystkich badań, dlatego sprawdzanie bazy danych pod kątem częstości 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 podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych klinicznych dotyczących przedawkowania produktu. Pojedyncze dawki do 1200 mg i wielokrotne dawki do 1200 mg dwa razy na dobę podawano zdrowym ochotnikom przez okres 9 dni. Nie obserwowano wówczas istotnych klinicznie działań niepożądanych.

Postępowanie przy przedawkowaniu
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, przeciwreumatyczne, koksyby; kod ATC: M01AH01.

Mechanizm działania
Celekoksyb jest doustnym, selektywnym inhibitorem cyklooksygenazy typu 2 (COX-2) w zakresie dawek terapeutycznych (200 mg do 400 mg na dobę). U 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. Uważa się, że COX-2 bierze 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, 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 arylowymi, 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 celekoksybu obserwowano zależny od dawki wpływ na syntezę TxB2. Natomiast w małych badaniach z udziałem ochotników, którym podawano wielokrotne dawki 600 mg celekoksybu 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 zesztywniającym 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 celekoksybu w leczeniu stanów zapalnych oraz bólów w zesztywniającym 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 zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Metodą podwójnie ślepej próby przeprowadzono 5 randomizowanych, kontrolowanych badań, w których około 4500 pacjentów miało przeprowadzoną endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego. W badaniach uczestniczyli tylko ci pacjenci, u których w momencie rozpoczęcia badań nie stwierdzono owrzodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego. W badaniach tych pacjenci otrzymywali celekoksyb w dawce od 50 mg do 400 mg dwa razy na dobę.
W 12-tygodniowych badaniach endoskopowych, stosowanie celekoksybu (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 celekoksybu (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 całej grupie przyjmującej diklofenak lub ibuprofen, ryzyko wystąpienia powikłanych owrzodzeń nie różniło się statystycznie od celekoksybu (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 celekoksyb w porównaniu do całej grupy przyjmującej NLPZ (względne ryzyko wynosiło 0,66, 95% Cl 0,45-0,97), nie było jednak istotnej różnicy między celekoksybem a diklofenakiem. U pacjentów przyjmujących celekoksyb 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, potwierdzonego powtórnym testem, była istotnie mniejsza u pacjentów przyjmujących celekoksyb w porównaniu z grupą przyjmującą NLPZ, względne ryzyko wynosiło 0,29, 95% Cl 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 (ASA)) odsetek pacjentów ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny (o ≥2 g/dl) i (lub) zmniejszeniem hematokrytu (o ≥10 %) spowodowanym przez potwierdzone lub podejrzewane 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 podejrzewanego 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 celekoksyb, tj. badanie APC oraz badanie PreSAP. 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 20/671 pacjentów, 3,0% oraz 17/685 pacjentów, 2,5%, w porównaniu do 6/679 pacjentów, 0,9% 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 21/933 pacjentów, 2,3%, w porównaniu do 12/628 pacjentów, 1,9% w przypadku placebo).
Częstość występowania zawału mięśnia sercowego (po zweryfikowaniu) wynosiła 9/933 pacjentów, 1,0% w grupie otrzymującej celekoksyb w dawce 400 mg raz na dobę i 4/628 pacjentów, 0,6% 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 celekoksybu 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 – 2,12) po dawce celekoksybu w wysokości 200 mg dwa razy na dobę. Częstość występowania zawału mięśnia sercowego wynosiła 8/717 pacjentów, 1,1% w grupie otrzymującej celekoksyb w dawce 200 mg dwa razy na dobę i 13/1070 pacjentów, 1,2% w grupie otrzymującej placebo.

Badanie PRECISION (ang. *Prospective randomized evaluation of celecoxib integrated safety vs. ibuprofen or naproxen* — badanie prospektywne z randomizacją, oceniające całościowo bezpieczeństwo stosowania celekoksybu w porównaniu z ibuprofenem i naproksenem)

Badanie PRECISION prowadzono metodą podwójnie ślepej próby, a jego celem było porównanie bezpieczeństwa stosowania celekoksybu (w dawkach 200–400 mg na dobę) z naproksenem (w dawkach 750–1000 mg na dobę) i ibuprofenem (w dawkach 1800–2400 mg na dobę) w aspekcie ich wpływu na układ krążenia u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów albo reumatoidalnym zapaleniem stawów, dodatkowo obciążonych chorobami układu krążenia albo wysokim ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania miał charakter złożonego punktu końcowego weryfikowanego przez niezależną komisję i obejmował zdarzenia naczyniowe wg klasyfikacji APTC (ang. *Antiplatelet Trialists' Collaboration*): zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (w tym zgon z przyczyn krwotocznych), zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem. Było to badanie typu *non-inferiority* i miało na celu wykazanie z 80% mocą statystyczną takiego samego, jeśli nie większego bezpieczeństwa stosowania celekoksybu w porównaniu z ibuprofenem albo naproksenem. W ramach gastroprotekcji wszyscy pacjenci otrzymywali w badaniu typu „otwartego" esomeprazol (w dawkach 20–40 mg). Pacjentom przyjmującym kwas acetylosalicylowy w niskich dawkach zezwolono na kontynuowanie jego stosowania podczas udziału w badaniu — takich pacjentów była prawie połowa. Drugorzędowymi i trzeciorzędowymi punktami końcowymi były punkty końcowe dotyczące układu

krążenia, układu pokarmowego i nerek. Średnia podawana dawka celekoksybu wynosiła 209±37 mg/dobę, ibuprofenu 2045±246 mg/dobę, a naproksenu 852±103 mg/dobę.
Jeżeli chodzi o pierwszorzędowy punkt końcowy, celekoksyb w porównaniu z naproksenem lub ibuprofenem spełnił wszystkie cztery wcześniej określone kryteria *non-inferiority* (patrz tabela 2).

Innymi drugorzędowymi i trzeciorzędowymi punktami końcowymi weryfikowanymi przez niezależną komisję były wyniki dotyczące układu krążenia, układu pokarmowego i nerek. W ramach tego badania przeprowadzono też 4-miesięczne badanie dodatkowe oceniające wpływ trzech badanych produktów leczniczych na ciśnienie tętnicze rejestrowane metodą Holtera (ABPM, ang. *ambulatory blood pressure monitoring*).

Tabela 2. Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego – zweryfikowanego złożonego punktu końcowego obejmującego zdarzenia naczyniowe wg klasyfikacji APTC

Analiza populacji ITT (ang. *intent-to-treat*, do 30. miesiąca)			
	Celekoksyb 100–200 mg 2 razy na dobę	**Ibuprofen 600–800 mg 3 razy na dobę**	**Naproksen 375–500 mg 2 razy na dobę**
N	8072	8040	7969
Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia	188 (2,3%)	218 (2,7%)	201 (2,5%)
Porównania w parach	**Celekoksyb w porównaniu z naproksenem**	**Celekoksyb w porównaniu z ibuprofenem**	**Ibuprofen w porównaniu z naproksenem**
HR (95% CI)	0,93 (0,76; 1,13)	0,86 (0,70; 1,04)	1,08 (0,89; 1,31)
Analiza zmodyfikowanej populacji ITT (mITT, ang. *modified intent-to-treat*, w okresie przyjmowania badanego leku do 43. miesiąca)			
	Celekoksyb 100–200 mg 2 razy na dobę	**Ibuprofen 600–800 mg 3 razy na dobę**	**Naproksen 375–500 mg 2 razy na dobę**
N	8030	7990	7933
Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia	134 (1,7%)	155 (1,9%)	144 (1,8%)
Porównania w parach	**Celekoksyb w porównaniu z naproksenem**	**Celekoksyb w porównaniu z ibuprofenem**	**Ibuprofen w porównaniu z naproksenem**
HR (95% CI)	0,90 (0,72; 1,14)	0,81 (0,64; 1,02)	1,12 (0,889; 1,40)

HR — współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*)
W ujęciu całościowym uzyskane wyniki dla drugorzędowych i trzeciorzędowych punktów końcowych w grupie pacjentów otrzymujących celekoksyb i w grupach porównawczych były liczbowo podobne i, ponownie w ujęciu całościowym, nie uzyskano żadnych nieoczekiwanych wyników w zakresie oceny bezpieczeństwa.

Podsumowując, w badaniu PRECISION wykazano, że celekoksyb podawany w najniższej zarejestrowanej dawce, czyli w dawce 100 mg dwa razy na dobę, jest przynajmniej tak samo bezpieczny jak ibuprofen podawany w dawkach 600–800 mg trzy razy na dobę lub naproksen podawany w dawkach 375–500 mg dwa razy na dobę pod kątem występowania działań niepożądanych dotyczących układu krążenia. Ryzyko sercowo-naczyniowe związane ze stosowaniem leków z grupy NLPZ, w tym koksybów, zależy od stosowanej dawki, dlatego uzyskane wyniki dla celekoksybu w dawce 200 mg na dobę w odniesieniu do złożonego punktu końcowego dotyczącego układu krążenia nie mogą być ekstrapolowane na schematy dawkowania obejmujące wyższe dawki celekoksybu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Celekoksyb dobrze się wchłania, osiąga maksymalne stężenia w surowicy po około 2 do 3 godzinach.Przyjmowanie produktu wraz z posiłkiem (zwłaszcza bogatotłuszczowym) opóźnia wchłanianie celekoksybu 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 celekoksyb była niezależna od tego, czy celekoksyb był przyjmowany w postaci nienaruszonej kapsułki, czy też zawartość kapsułki wysypywano na mus jabłkowy. Po podaniu zawartości kapsułki wraz z musem 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 celekoksybu 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 celekoksybu przy dawce 200 mg podawanej raz na dobę zdrowym ochotnikom, zdiagnozowanym genotypowo jako CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, lub CYP2C9*3/*3, mediany Cmax oraz AUC 0-24 celekoksybu 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 celekoksybu u pacjentów, u których stwierdzono lub u których podejrzewa się upośledzenie metabolizmu zależnego od cytochromu CYP2C9 na podstawie dotychczasowej historii choroby pacjenta (doświadczenia ze stosowaniem innych substratów enzymu CYP2C9 patrz punkt 4.2).

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

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

Eliminacja
Główną drogą eliminacji celekoksybu jest jego metabolizm. Poniżej 1% dawki jest wydalane wraz Z moczem w postaci niezmienionej. Różnice osobnicze dotyczące ekspozycji na celekoksyb mogą być nawet dziesięciokrotne. Celekoksyb 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.

Zaburzenia czynności nerek
Doświadczenie ze stosowaniem celekoksybu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest niewielkie. Nie badano farmakokinetyki celekoksybu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jednak duże zmiany wydają się mało prawdopodobne. Dlatego zaleca się ostrożność podczas podawania celekoksybu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek. Ciężka niewydolność nerek stanowi przeciwwskazanie do stosowania produktu.

Zaburzenia czynności wątroby
W porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby, pacjenci z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby wykazują zwiększenie C_{max} celekoksybu 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 celekoksybem 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 celekoksybu w tej grupie pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie wykazały występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi, w oparciu o konwencjonalne badania toksyczności, mutagenności lub rakotwórczości po podaniu wielokrotnym, poza wynikami opisanymi w punktach 4.4, 4.6 oraz 5.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Celekoksyb 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 celekoksybu 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 $AUC_{0-24)}$ w trakcie organogenezy, zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie przepukliny przeponowej. Było to prawdopodobnie związane z hamowaniem syntezy prostaglandyn. U szczurów, narażenie na celekoksyb podczas wczesnego okresu zarodkowego powodowało przed- i poimplantacyjne poronienia oraz zmniejszało przeżycie zarodków.

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

100 mg, kapsułka twarda
Rdzeń kapsułki:
Laktoza jednowodna
Powidon K30
Kroskarmeloza sodowa
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian
Otoczka kapsułki (Korpus):
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Otoczka kapsułki (Wieczko):
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)

200 mg kapsułka twarda
Rdzeń kapsułki:
Laktoza jednowodna
Powidon K30

Kroskarmeloza sodowa
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian
Otoczka kapsułki (Korpus):
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Otoczka kapsułki (Wieczko):
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowania zawierają po 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 i 100 kapsułek.

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

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

7. PODPMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aclexa 100 mg
Pozwolenie nr 21832

Aclexa 200 mg
Pozwolenie nr 21833

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

Aclexa 100 mg
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.04.2014 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.10.2018 r.

Aclexa 200 mg
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.04.2014 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.10.2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTEYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.04.2026