

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Aclexa 100 mg tvrdé kapsuly

Aclexa 200 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg celekoxibu.

Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg celekoxibu.

Pomocná látka so známym účinkom:

	100 mg tvrdá kapsula	200 mg tvrdá kapsula
laktóza	24 mg	47 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula)

100 mg: Každá kapsula má biele telo a uzáver s dĺžkou 15,4 mm - 16,2 mm; kapsuly obsahujú biely až takmer biely granulát.

200 mg: Každá kapsula má hnedožlté telo a uzáver s dĺžkou 18,9 mm - 19,7 mm; kapsuly obsahujú biely až takmer biely granulát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Aclexa je indikovaná u dospelých na symptomatickú úľavu pri liečbe osteoartrózy, reumatoidnej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy.

Rozhodnutie predpísať selektívny inhibítor cyklooxygenázy-2 (COX-2) musí byť podložené zhodnotením celkového rizika pre individuálneho pacienta (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Keďže kardiovaskulárne (KV) riziko celekoxibu sa môže zvyšovať s dávkou a trvaním liečby, dĺžka liečby má byť čo možno najkratšia a má sa použiť najnižšia účinná denná dávka. Pacientova potreba

úľavy od príznakov a jeho odpoveď na liečbu sa musia pravidelne prehodnocovať, zvlášť u pacientov s osteoartrózou (pozri časti 4.3, 4.4, 4.8 a 5.1).

Osteoartróza

Obvyklá odporúčaná denná dávka je **200 mg užívaná raz denne alebo v dvoch rozdelených dávkach**. U niektorých pacientov s nedostatočnou úľavou od príznakov môže **zvýšená dávka 200 mg dvakrát denne** zvýšiť účinnosť. V prípade, že sa po dvoch týždňoch nezvýši terapeutický prínos liečby, majú sa zvážiť iné terapeutické možnosti.

Reumatoidná artritída

Odporúčaná úvodná denná dávka je **200 mg užívaná v dvoch rozdelených dávkach**. Dávka sa môže neskôr podľa potreby **zvýšiť na 200 mg dvakrát denne**. V prípade, že sa po dvoch týždňoch nezvýši terapeutický prínos liečby, majú sa zvážiť iné terapeutické možnosti.

Ankylozujúca spondylitída

Odporúčaná denná dávka je **200 mg užívaná raz denne alebo v dvoch rozdelených dávkach**. U niektorých pacientov s nedostatočnou úľavou od príznakov môže **zvýšenie dávky na 400 mg raz denne alebo v dvoch rozdelených dávkach** zvýšiť účinnosť. V prípade, že sa po dvoch týždňoch nezvýši terapeutický prínos liečby, majú sa zvážiť iné terapeutické možnosti.

Maximálna odporúčaná denná dávka je 400 mg pre všetky indikácie.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Tak ako u mladších dospelých, má sa použiť úvodná dávka 200 mg denne. Dávka sa môže neskôr podľa potreby zvýšiť na 200 mg dvakrát denne. Obzvlášť opatrne sa má postupovať u starších ľudí s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s preukázanou stredne závažnou poruchou funkcie pečene s hodnotou sérového albumínu 25-35 g/l sa má liečba začať polovicou odporúčanej dávky. Skúsenosti u týchto pacientov sú obmedzené na cirhotických pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Skúsenosti s celekoxibom u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené, preto musia byť títo pacienti liečení s opatrnosťou (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Celekoxib nie je určený na použitie u detí.

Pacienti s nízkou aktivitou CYP2C9 (slabí metabolizéri)

U pacientov, u ktorých je známe alebo sa očakáva, že majú slabú aktivitu CYP2C9 založenú na genotypizácii alebo predchádzajúcej anamnéze s inými substrátmi CYP2C9 sa má celekoxib podávať s opatrnosťou z dôvodu zvýšeného rizika nežiaducich účinkov závislých od dávky. Má sa zvážiť redukcia dávky na polovicu najnižšej odporúčanej dávky (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Na vnútorné použitie

Kapsuly sa majú prehltnúť vcelku a zapiť pohárom vody.

Aclexa sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na celekoxib alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Známa precitlivenosť na sulfónamidy.

Aktívny peptický vred alebo gastrointestinálne (GI) krvácanie.

Pacienti, u ktorých sa vyskytla astma, akútna rinitída, nosové polypy, angioneurotický edém, urtikária alebo iné reakcie podobné alergii po podaní kyseliny acetylsalicylovej (aspirínu) alebo iných nesteroidných antiflogistík (NSAID), vrátane inhibítorov COX-2.

V gravidite a u žien vo fertilnom veku, ak nepoužívajú účinnú antikoncepčnú metódu (pozri časť 4.6). Ukázalo sa, že celekoxib spôsobil malformácie u dvoch študovaných druhov zvierat (pozri časti 4.6 a 5.3). Nie je známe potenciálne riziko v gravidite u ľudí, ale nemožno ho vylúčiť.

Dojčenie (pozri časti 4.6 a 5.3).

Závažná porucha funkcie pečene (sérový albumín < 25 g/l alebo Childovo-Pughovo skóre $\geq$ 10).

Pacienti s odhadovaným klírensom kreatinínu < 30 ml/min.

Zápalové ochorenie čriev.

Kongestívne srdcové zlyhávanie (NYHA II-IV).

Potvrdená ischemická choroba srdca, ochorenie periférnych artérií a/alebo cerebrovaskulárne ochorenie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinky na gastrointestinálny (GI) trakt

U pacientov liečených celekoxibom sa vyskytli komplikácie v hornej a dolnej časti gastrointestinálneho traktu [perforácie, vredy alebo krvácanie (*perforations, ulcers or bleedings*, PUBs)], niektoré z nich so smrteľným zakončením. Opatrnosť sa odporúča pri liečbe pacientov s vysokým rizikom vývoja gastrointestinálnych komplikácií pri NSAID; u starších ľudí, pacientov užívajúcich súbežne akékoľvek iné NSAID alebo antiagreganciá (ako je kyselina acetylsalicylová) alebo glukokortikoidy, pacientov užívajúcich alkohol alebo u pacientov s predošlým gastrointestinálnym ochorením v anamnéze, ako je vred či GI krvácanie.

K ďalšiemu zvýšeniu rizika gastrointestinálnych nežiaducich účinkov celekoxibu (gastrointestinálne ulcerácie alebo iné gastrointestinálne komplikácie) dochádza, keď sa celekoxib podáva súbežne s kyselinou acetylsalicylovou (dokonca aj v nízkych dávkach).

Významný rozdiel v GI bezpečnosti medzi liečbou selektívnymi COX-2 inhibítormi + kyselinou acetylsalicylovou vs. NSAID + kyselinou acetylsalicylovou nebol v dlhodobých klinických štúdiách preukázaný (pozri časť 5.1).

Súbežné užitie s NSAID

Súbežnému užitiu celekoxibu a iných NSAID, ako kyselina acetylsalicylová, sa treba vyhnúť.

Účinky na kardiovaskulárny systém

Zvýšený počet závažných kardiovaskulárnych (KV) príhod, najmä infarktu myokardu, sa vyskytol v dlhodobej placebom kontrolovanej štúdii u jedincov so sporadickými adenomatóznymi polypmi, ktorí

boli liečení celekoxibom v dávkach 200 mg dvakrát denne (*bis in die*; BID) a 400 mg dvakrát denne (BID) v porovnaní s placebom (pozri časť 5.1).

Keďže kardiovaskulárne riziko celekoxibu sa môže zvyšovať s dávkou a trvaním liečby, dĺžka liečby má byť čo možno najkratšia a má sa použiť najnižšia účinná denná dávka. Dlhodobé užívanie NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov COX-2 bolo spojené so zvýšením rizikom kardiovaskulárnych a trombotických nežiaducich účinkov. Presný rozsah rizika spojeného s jednorazovou dávkou nebol stanovený a ani presné trvanie liečby spojené so zvýšeným rizikom. Pacientova potreba úľavy od príznakov a jeho odpoveď na liečbu sa musia pravidelne prehodnocovať, zvlášť u pacientov s osteoartrózou (pozri časti 4.2, 4.3, 4.8 a 5.1).

Pacienti s významnými rizikovými faktormi vzniku kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie) majú byť liečení celekoxibom až po starostlivom zvážení (pozri časť 5.1).

COX-2 selektívne inhibítory nie sú náhradou kyseliny acetylsalicylovej v profylaxii tromboembolickej kardiovaskulárnej choroby, pretože nemajú vplyv na krvné doštičky. Z toho dôvodu sa antitrombocytárna liečba nemá ukončiť (pozri časť 5.1).

Zadržiavanie tekutín a opuchy

Ako pri iných liekoch, o ktorých je známe, že inhibujú syntézu prostaglandínov, sa aj u pacientov užívajúcich celekoxib pozorovala retencia tekutín a edém. Preto sa celekoxib musí používať s opatnosťou u pacientov s anamnézou srdcového zlyhávania, s poruchou funkcie ľavej komory srdca alebo hypertenziou a u pacientov s už prítomnými edémami z inej príčiny, pretože inhibícia syntézy prostaglandínov môže viesť k zhoršeniu funkcie obličiek a k retencii tekutín. Opatnosť sa tiež vyžaduje u pacientov užívajúcich diuretiká alebo s iným rizikom hypovolémie.

Hypertenzia

Ako všetky NSAID, aj celekoxib môže spôsobiť začiatok hypertenzie alebo zhoršenie pre-existujúcej hypertenzie, čo môže spôsobiť zvýšenie výskytu kardiovaskulárnych príhod. Preto sa má tlak krvi starostlivo monitorovať na začiatku a počas celej liečby.

Účinky na pečeň a obličky

Zmenená funkcia obličiek alebo pečene a najmä srdcová dysfunkcia sú oveľa pravdepodobnejšie u starších ľudí, a preto musia byť títo pacienti pod zodpovedajúcim lekársym dohľadom.

NSAID, vrátane celekoxibu, môžu zapríčiniť renálnu toxicitu. V klinickom skúšaní celekoxib preukazoval podobné účinky na obličky ako nesteroidové antiflogistiká použité ako komparátor. Pacienti, ktorí majú vysoké riziko renálnej toxicity, sú tí, ktorí majú poruchu funkcie obličiek, srdcové zlyhávanie, pečennú dysfunkciu, ktorí užívajú diuretiká, inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), antagonisty receptorov pre angiotenzín II a starší ľudia (pozri časť 4.5). Týchto pacientov treba počas liečby celekoxibom starostlivo monitorovať.

Počas liečby celekoxibom bolo hlásených niekoľko prípadov závažných hepatálnych reakcií vrátane fulminantnej hepatitídy (niektoré s fatálnym dôsledkom), hepatálnej nekrózy a hepatálneho zlyhania (niektoré s fatálnym dôsledkom alebo vyžadujúcim transplantáciu pečene). Medzi týmito prípadmi hlásenými na začiatku liečby sa väčšina závažných nežiaducich hepatálnych príhod vyvinula počas jedného mesiaca po začatí liečby celekoxibom (pozri časť 4.8).

Ak počas liečby dôjde u pacienta k zhoršeniu ktorejkoľvek z vyššie uvedených funkcií orgánových systémov, majú sa vykonať potrebné opatrenia a má sa zvážiť ukončenie liečby celekoxibom.

Inhibícia CYP2D6

Celecoxib inhibuje enzým CYP2D6. Hoci nie je silný inhibitor tohto enzýmu, u individuálne dávkovo titrovaných liekov, ktoré sú metabolizované enzýmom CYP2D6, môže byť nutná redukcia dávky (pozri časť 4.5).

Pacienti s nízkou aktivitou CYP2C9 (slabí metabolizéri)

Pacienti, o ktorých sa vie, že majú nízku aktivitu CYP2C9, musia byť liečení s opatrnosťou (pozri časť 5.2).

Kožné reakcie a systémové reakcie z precitlivivosti

Závažné kožné reakcie, niektoré z nich fatálne, vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy boli hlásené veľmi zriedkavo v spojitosti s používaním celecoxibu (pozri časť 4.8). V súvislosti s užívaním celecoxibu bola hlásená aj fixná lieková erupcia (*fixed drug eruption*, FDE), ktorá sa môže prejavovať v závažnejšej forme známej ako generalizovaná bulózna fixná lieková erupcia (*generalised bullous fixed drug eruption*, GBFDE) (pozri časť 4.8). Závažné reakcie z precitlivivosti (vrátane anafylaxie, angioedému a liekom vyvolanej vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) alebo syndróm precitlivivosti) boli hlásené u pacientov užívajúcich celecoxib (pozri časť 4.8). Zvýšené riziko závažných kožných reakcií alebo reakcií z precitlivivosti môžu mať pacienti s alergiou na sulfónamidy alebo alergiou na akýkoľvek liek v anamnéze (pozri časť 4.3). Zdá sa, že najvyššie riziko týchto reakcií je u pacientov na začiatku liečby: vo väčšine prípadov nastupuje reakcia počas prvého mesiaca liečby. Pri prvom objavení sa kožnej vyrážky, slizničných lézií alebo akéhokoľvek iného príznaku precitlivivosti sa má liečba celecoxibom ukončiť.

Všeobecné informácie

Celecoxib môže maskovať horúčku a iné prejavy zápalu.

Použitie s perorálnymi antikoagulanciami

Závažné príhody krvácania sa vyskytli u pacientov so súbežnou liečbou warfarínom a niektoré boli fatálne. Pri súbežnej liečbe sa vyskytol zvýšený protrombínový čas (INR). Z tohto dôvodu sa má táto liečba starostlivo sledovať u pacientov užívajúcich perorálne antikoagulanciá typu warfarín/kumarín, najmä keď sa začne liečba celecoxibom alebo sa mení dávka celecoxibu (pozri časť 4.5). Súbežné užívanie perorálnych antikoagulancií s nesteroidnými antiflogistikami môže zvyšovať riziko krvácania. Opatrne sa má postupovať pri kombinovaní celecoxibu s warfarínom alebo inými perorálnymi antikoagulanciami, vrátane nových perorálnych antikoagulancií (napr. apixaban, dabigatran a rivaroxaban).

Pomocné látky

Aclexa obsahuje laktózu a sodík.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Antikoagulanciá

Antikoagulačná aktivita sa musí monitorovať, obzvlášť počas prvých dní po začatí liečby celecoxibom alebo pri zmenách dávky celecoxibu, u pacientov užívajúcich warfarín alebo iné antikoagulanciá, pretože takíto pacienti majú zvýšené riziko krvácajúcich komplikácií. Preto sa musí pacientom užívajúcim perorálne antikoagulanciá starostlivo monitorovať ich protrombínový čas INR, obzvlášť počas prvých dní po začatí liečby celecoxibom alebo pri zmenách dávky celecoxibu (pozri časť 4.4). Boli hlásené príhody

krvácania, niektoré z nich smrteľné, v súvislosti s predĺžením protrombínového času u pacientov, najmä starších ľudí, užívajúcich celekoxib súbežne s warfarínom.

Antihypertenzíva

NSAID môžu znižovať účinok antihypertenzív, vrátane ACE inhibítorov, antagonistov receptorov pre angiotenzín II, diuretik a betablokátorov. Tak ako pri NSAID, riziko akútnej renálnej insuficiencie, ktorá je zvyčajne reverzibilná, môže byť zvýšené u niektorých pacientov s poruchou funkcie obličiek (napr. dehydratovaní pacienti, pacienti užívajúci diuretiká alebo starší pacienti), keď sa ACE inhibítory, antagonisti receptorov pre angiotenzín II a/alebo diuretiká podávajú v kombinácii s NSAID, vrátane celekoxibu (pozri časť 4.4). Preto sa má táto kombinácia podávať s opatnosťou, obzvlášť u starších ľudí. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zväziť monitorovanie obličkových funkcií po začatí sprievodnej liečby, ako aj ďalej v pravidelných intervaloch.

V 28-dňovej klinickej štúdii u pacientov s hypertenziou v štádiu I a II užívajúcich lizinopril neviedlo podanie celekoxibu v dávke 200 mg dvakrát denne (BID) v porovnaní s liečbou placebom, ku klinicky významnému zvýšeniu stredného denného systolického alebo diastolického tlaku krvi, hodnoteného použitím 24-hodinového ambulantného monitorovania tlaku krvi. Medzi pacientami liečenými celekoxibom v dávke 200 mg BID, 48 % pacientov bolo považovaných za nereagujúcich na lizinopril v čase finálnej klinickej návštevy (definované ako diastolický tlak krvi > 90 mmHg alebo zvýšenie diastolického tlaku krvi > 10 % v porovnaní so základnou hodnotou) v porovnaní s 27 % pacientov liečených placebom; tento rozdiel bol štatisticky významný.

Cyklosporín a takrolimus

Súbežné podávanie NSAID a cyklosporínu alebo takrolimu môže zvyšovať nefrotoxický účinok cyklosporínu alebo takrolimu. Pri súbežnom podávaní celekoxibu a niektorého z týchto liekov sa musí monitorovať renálna funkcia.

Kyselina acetylsalicylová

Celekoxib sa môže používať s nízkymi dávkami kyseliny acetylsalicylovej, ale nie je náhradou kyseliny acetylsalicylovej v KV profylaxii. V predložených štúdiách, tak ako pri iných NSAID, sa zvýšené riziko gastrointestinálnej ulcerácie alebo iných gastrointestinálnych komplikácií ukázalo pri súbežnom podávaní celekoxibu s kyselinou acetylsalicylovou v nízkych dávkach v porovnaní s používaním samotného celekoxibu (pozri časť 5.1).

Farmakokinetické interakcie

Účinky celekoxibu na iné lieky

Inhibícia CYP2D6

Celekoxib je inhibítor CYP2D6. Plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú substrátmi pre tento enzým, sa môžu zvýšiť, ak sa súbežne používa celekoxib. Lieky metabolizované CYP2D6 sú napríklad antidepresíva (tricyklické aj SSRI), neuroleptiká, antiarytmiká, atď. Dávka individuálne dávkovo titrovaných substrátov CYP2D6 si môže vyžadovať zníženie po začatí liečby celekoxibom alebo zvýšenie po ukončení liečby celekoxibom.

Súbežné podávanie 200 mg celekoxibu dvakrát denne viedlo k 2,6-násobnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií dextrometorfánu a 1,5-násobnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií metoprololu (substráty CYP2D6). Tieto zvýšenia sú dôsledkom inhibície metabolismu substrátu CYP2D6 celekoxibom.

Inhibícia CYP2C19

In vitro štúdie preukázali určitý potenciál celekoxibu inhibovať metabolizmus katalyzovaný CYP2C19. Klinický význam tohto *in vitro* nálezu je nejasný. Lieky, ktoré sú metabolizované CYP2C19, sú napríklad diazepam, citalopram a imipramín.

Perorálne kontraceptíva

V interakčnej štúdii celekoxib nemal klinicky významné účinky na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (1 mg norethisterónu/35 µg etinylestradiolu).

Glibenklamid/tolbutamid

Celekoxib neovplyvňuje farmakokinetiku tolbutamidu (substrát CYP2C9) alebo glibenklamidu v klinicky významnom rozsahu.

Metotrexát

U pacientov s reumatoidnou artritídou nemal celekoxib štatisticky významný účinok na farmakokinetiku (plazmatický alebo renálny klírens) metotrexátu (v reumatologických dávkach). Avšak pri kombinovaní týchto dvoch liekov sa musí zväžiť adekvátne monitorovanie toxicity súvisiacej s metotrexátom.

Lítium

Súbežné podávanie celekoxibu v dávke 200 mg dvakrát denne so 450 mg lítia dvakrát denne u zdravých jedincov viedlo k priemernému zvýšeniu C_{max} lítia o 16 % a plochy pod krivkou (*area under the curve*, AUC) lítia o 18 %. Preto po začatí alebo ukončení podávania celekoxibu je potrebné pacientov liečených lítiom starostlivo monitorovať.

Účinky iných liekov na celekoxib

Pacienti s nízkou aktivitou CYP2C9 (slabí metabolizéri)

U osôb, ktoré majú nízku aktivitu CYP2C9 a prejavujú zvýšenú systémovú expozíciu na celekoxib, súbežná liečba inhibítormi CYP2C9 ako je flukonazol môže mať za následok ďalšie zvýšenia v expozícii celekoxibu. Týmto kombináciám sa treba vyhnúť u osôb so známou nízkou aktivitou CYP2C9 (pozri časti 4.2 a 5.2).

Inhibitory a induktory CYP2C9

Keďže celekoxib je prevažne metabolizovaný CYP2C9, u pacientov liečených flukonazolom sa má používať polovica odporúčanej dávky. Súbežné používanie celekoxibu v jednorazovej dávke 200 mg a silného inhibítora CYP2C9 flukonazolu v dávke 200 mg raz denne viedlo k priemernému zvýšeniu C_{max} celekoxibu o 60 % a zvýšeniu AUC o 130 %. Súbežné používanie induktorov CYP2C9, ako sú rifampicín, karbamazepín a barbituráty, môže plazmatické koncentrácie celekoxibu znižovať.

Ketokonazol a antacidá

U ketokonazolu alebo antacid sa nepozorovalo ovplyvnenie farmakokinetiky celekoxibu.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili iba u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách (potkanoch a králikoch) preukázali reprodukčnú toxicitu vrátane malformácií (pozri časti 4.3 a 5.3). Inhibícia syntézy prostaglandínov môže mať nepriaznivý dopad na graviditu. Údaje z epidemiologických štúdií ukazujú na zvýšené riziko spontánnych potratov po užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínov v skorom štádiu gravidity. Možnosť rizika pre ženy v gravidite nie je známa, ale

nemožno ho vylúčiť. Celecoxib, tak ako iné lieky inhibujúce syntézu prostaglandínov, môže spôsobiť inerciu maternice a predčasné uzavretie *ductus arteriosus* počas posledného trimestra.

Počas druhého alebo tretieho trimestra gravidity môžu NSAID vrátane celecoxibu spôsobiť nesprávne fungovanie obličiek plodu, čo môže v závažných prípadoch viesť k zníženiu objemu plodovej vody alebo oligohydramnionu. Takéto účinky sa môžu objaviť krátko po začiatku liečby a väčšinou sú po ukončení liečby reverzibilné.

Celecoxib je kontraindikovaný v gravidite a u žien, ktoré môžu otehotnieť (pozri časti 4.3 a 4.4). Ak žena otehotnie počas liečby celecoxibom, liečba sa musí ukončiť.

Dojčenie

Celecoxib sa vylučoval do mlieka dojčiacich potkanov v koncentráciách podobných plazmatickým koncentráciám. Pri podávaní celecoxibu obmedzenému počtu dojčiacich žien sa preukázal veľmi malý prestup celecoxibu do materského mlieka. Ženy, ktoré užívajú celecoxib, nesmú dojčiť.

Fertilita

Na základe mechanizmu účinku užívanie nesteroidných antiflogistík vrátane celecoxibu sa môže oneskoriť alebo zabrániť uvoľneniu ováriálnych folikúl, ktoré boli spájané s reverzibilnou neplodnosťou u niektorých žien.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Aclexa má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, u ktorých sa počas liečby celecoxibom vyskytnú závraty, vertigo alebo somnolencia, sa majú vyvarovať vedenia vozidiel či obsluhy strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

V **Tabuľke 1** sú nežiaduce reakcie uvedené podľa triedy orgánových systémov a zoradené podľa frekvencie výskytu, pričom sú zohľadnené údaje z nasledujúcich zdrojov:

- Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s osteoartrózou a reumatoidnou artritídou s výskytom vyšším ako 0,01 % a vyšším ako bol hlásený pre placebo počas 12 placebom a/alebo aktívne kontrolovaných klinických skúšaní počas 12 týždňov s celecoxibom v dávke od 100 mg do 800 mg. V ďalších štúdiách používajúcich neselektívne NSAID komparátory bolo priemerne 7 400 pacientov s artritídou liečených celecoxibom dennými dávkami do 800 mg, vrátane 2 300 pacientov liečených 1 rok alebo dlhšie. Nežiaduce reakcie pozorované pri podávaní celecoxibu v týchto ďalších štúdiách sa zhodovali s tými, ktoré sa vyskytovali u pacientov s osteoartrózou a u pacientov s reumatoidnou artritídou a ktoré sú uvedené v **Tabuľke 1**.
- Nežiaduce reakcie hlásené s výskytom väčším než placebo pre osoby liečené celecoxibom v dávke 400 mg denne v dlhodobých skúšaní prevencie polypov trvajúcich 3 roky (APC (prevencia adenómov s celecoxibom) a PreSAP (prevencia kolorektálnych sporadických adenomatózných polypov) skúšania; pozri časť 5.1 Kardiovaskulárna bezpečnosť – dlhodobé štúdie zahŕňajúce osoby so sporadickými adenomatóznymi polypmi).
- Nežiaduce reakcie zo sledovaní po uvedení lieku na trh spontánne hlásené počas obdobia, v ktorom > 70 miliónov pacientov bolo liečených celecoxibom (rôzne dávky, trvanie a indikácie). Hoci tieto nežiaduce účinky boli identifikované ako reakcie zo sledovaní po uvedení lieku na trh, aby sa mohla určiť frekvencia, prihliadalo sa aj na údaje z klinických skúšaní. Frekvencie sú založené na kumulatívnej metaanalýze so združovaním skúšok predstavujúcich expozíciu u 38 102 pacientov.

Nasledujúca tabuľka sumarizuje nežiaduce účinky celecoxibu rozdelené do skupín podľa terminológie MedDRA a ich frekvencie výskytu:

- Veľmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)
- Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie na liek v klinických skúšaníach s celekoxibom a sledovania po uvedení lieku na trh (uprednostňované výrazy podľa MedDRA)^{1,2}

	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme³
Infekcie a nákazy		Sinusitída, infekcia horných dýchacích ciest, faryngitída, infekcia močových ciest				
Poruchy krvi a lymfatického systému			Anémia	Leukopénia, trombocytopénia	Pancytopénia	
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita			Anafylaktický šok ⁴ , anafylaktická reakcia ⁴	
Poruchy metabolizmu a výživy			Hyperkalémia			
Psychiatrické poruchy		Insomnia	Úzkosť, depresia, únava	Stav zmätenosti, halucinácie		
Poruchy nervového systému		Závraty, hypertónia, bolesť hlavy	Mozgový infarkt ¹ , parestézia, somnolencia	Ataxia, dysgeúzia	Intrakraniálne krvácanie (vrátane fatálneho intrakraniálneho krvácania ⁴), aseptická meningitída ⁴ , epilepsia (vrátane zhoršenej epilepsie) ⁴ , ageúzia ⁴ , anosmia ⁴	
Poruchy oka			Rozmazané videnia, konjunktivitída	Hemorágia oka	Oklúzia retinálnej artérie ⁴ alebo vény ⁴	

Poruchy ucha a labyrintu			Tinitus, hypoakúzia ¹			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Infarkt myokardu ¹	Srdcové zlyhanie, palpitácie, tachykardia	Arytmia		
Poruchy ciev	Hyper-tenzia ¹ (vrátane zhoršenia hypertenzie)			Pľúcna embólia ⁴ , návaly tepla	Vaskulitída	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Rinitída, kašeľ, dyspnoe ¹	Broncho-spazmus	Pneumonitída		
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nevolnosť, bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, flatulencia, vracanie ¹ , dysfágia ¹	Zápcha, gastritída, stomatitída, gastrointestinálny zápal (vrátane zhoršenia gastrointestinálneho zápalu), grganie	Gastrointestinálne krvácanie ⁴ , duodenálne vredy, žalúdočné vredy, ezofageálne vredy, vredy tenkého a hrubého čreva, perforácia čreva, ezofagitída, meléna, pankreatitída, kolitída ⁴		
Poruchy pečene a žlčových ciest			Abnormálna funkcia pečene, zvýšené hepatálne enzýmy (vrátane zvýšených AST a ALT)	Hepatitída	Zlyhanie pečene ⁴ (niekedy fatálne alebo vyžadujúce transplantáciu), fulminantná hepatitída ⁴ (niekedy končiaca smrťou), nekróza pečene ⁴ , cholestáza ⁴ , cholestatická	

					hepatitída ⁴ , žltáčka ⁴	
Poruchy kože a podkožných o tkaniva		Vyrážka, pruritus (vrátane generalizova- ného pruritu)	Urtikária, ekchymóza	Angioedém ⁴ , alopécia, fotosenzitivita	Exfoliatívna dermatitída ⁴ , multiformný erytém ⁴ , Stevensov- Johnsonov syndróm ⁴ , toxická epidermálna nekrolýza ⁴ , lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) ⁴ , akútna generalizovaná exantematózna pustulóza ⁴ (AGEP) ⁴ , bulózna dermatitída ⁴	Generalizova- ná bulózna fixná lieková erupcia (GBFDE), fixná lieková erupcia (FDE)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového o tkaniva		Artralgia ⁴	Svalové kŕče (kŕče v nohách)		Myozitída ⁴	
Poruchy obličiek a močových ciest			Zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zvýšená hladina dusíka močoviny v krvi	Akútne zlyhanie obličiek ⁴ , hyponatrémia ⁴	Tubulointer- sticiálna nefritída ⁴ , nefrotický syndróm ⁴ , minimálne lézie pri glomerulone- fritíde ⁴	
Poruchy reprodukč- ného systému a prsníkov				Porucha menštruácie ⁴		Ženská neplodnosť (zníženie plodnosti u žien ⁴)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Príznaky podobné ochoreniu, periférny edém/ retencia tekutín	Edém tváre, bolesť na hrudníku ⁴			

Poranenia, otravy a komplikácie pri zákroku	Úraz (náhodné zranenie)				
	AST- aspartátaminotransferáza ALT- alanínaminotransferáza ¹ Nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli v skúšaniach prevencie polypov, reprezentované osobami liečenými celecoxibom v dávke 400 mg denne v 2 klinických skúšaniach trvajúcich do 3 rokov (APC a PreSAP skúšania). Nežiaduce reakcie uvedené pre skúšania prevencie polypov sú iba tie, ktoré boli predtým zistené v sledovaniach po uvedení lieku na trh alebo sa vyskytli častejšie než v skúšaniach artritídy.				
	² Navyše nasledujúce <i>predtým neznáme</i> nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli v skúšaniach prevencie polypov reprezentované osobami liečenými celecoxibom v dávke 400 mg denne v 2 klinických skúšaniach v trvaní do 3 rokov (APC, PreSAP): Časté: angína pectoris, syndróm dráždivého čreva, nefrolitiáza, zvýšenie kreatinínu v krvi, benígna hyperplázia prostaty, zvýšenie hmotnosti. Menej časté: helicobacter infekcie, herpes zoster, eryzipel, bronchopneumónia, zápal labyrintu, infekcie gingívy, lipóm, opacity v sklovci, hemorágia spojovky, hĺbková venózna trombóza, dysfónia, hemoroidálna hemorágia, zvýšená črevná peristaltika, ulcerácie v ústach, alergická dermatitída, ganglión, noktúria, vaginálna hemorágia, citlivosť prsníkov, fraktúra dolných končatín, zvýšenie sodíka v krvi.				
	³ Ženy, ktoré chcú otehotnieť sú vylúčené zo všetkých klinických skúšaní a teda použitie údajov z databázy klinických skúšaní pre stanovenie frekvencie tohto nežiaduceho účinku bolo neopodstatnené.				
	⁴ Frekvencie sú založené na kumulatívnej metaanalýze so združovaním skúšok predstavujúcich expozíciu u 38 102 pacientov.				

V konečných (uznaných) údajoch zo skúšaní APC a PreSAP, v ktorých boli pacienti liečení celecoxibom v dávke 400 mg denne počas až 3 rokov (súhrnné údaje z oboch skúšaní; pre výsledky z individuálnych skúšaní pozri časť 5.1), výskyt infarktu myokardu pri celecoxibe prevyšoval jeho výskyt pri placebe o 7,6 príhody na 1 000 pacientov (menej časté) a výskyt cievnej mozgovej príhody (typy neboli diferencované) pri celecoxibe neprevyšoval jej výskyt pri placebe.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú žiadne klinické skúsenosti s predávkovaním. Zdravým dobrovoľníkom boli podané jednorazové dávky až do 1 200 mg a opakované dávky až do 1 200 mg dvakrát denne počas deviatich dní bez klinicky významných nežiaducich účinkov.

Liečba

V prípade podozrenia na predávkovanie sa musí poskytnúť vhodná podporná liečebná starostlivosť, napr. vyprázdenie obsahu žalúdka, lekársky dohľad a v prípade potreby zaviesť symptomatickú liečbu. Vzhľadom k pevnej väzbe na bielkoviny nie je pravdepodobné, že by dialýza bola účinnou metódou na odstránenie lieku z organizmu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidné protizápalové a protireumatické liečivá, koxiby, ATC kód: M01AH01.

Mechanizmus účinku

Celecoxib je v rozsahu klinickej dávky (200 - 400 mg denne) perorálny, selektívny inhibítor cyklooxygenázy-2 (COX-2). V tomto rozsahu dávok nebola u zdravých dobrovoľníkov pozorovaná štatisticky významná inhibícia COX-1 (posudzovaná *ex vivo* ako inhibícia tvorby tromboxánu B₂ [TxB₂]).

Farmakodynamické účinky

Cyklooxygenáza je zodpovedná za tvorbu prostaglandínov. Identifikovali sa dve izoformy COX-1 a COX-2. COX-2 je izoforma enzýmu, u ktorej sa preukázalo, že je indukovaná prozápalovými stimulmi a predpokladá sa aj jej primárna zodpovednosť za syntézu prostaglandínových mediátorov bolesti, zápalu a horúčky. COX-2 sa tiež zúčastňuje ovulácie, implantácie a uzatvorenia *ductus arteriosus*, regulovania renálnych funkcií a funkcií centrálného nervového systému (vyvolanie horúčky, vnímanie bolesti a kognitívne funkcie). Môže zohrávať úlohu aj pri hojení vredov. COX-2 bola identifikovaná v tkanive v okolí gastrických vredov, ale jej vzťah k hojeniu vredov nebol stanovený.

Rozdiel v antitrombocytarnej aktivite medzi niektorými COX-1 inhibujúcimi NSAID a selektívnymi inhibítormi COX-2 môže mať klinický význam u pacientov s rizikom tromboembolických reakcií. Selektívne inhibítory COX-2 znižujú tvorbu systémového (a tým pravdepodobne aj endoteliálneho) prostacyklínu bez ovplyvnenia tromboxánu v trombocytoch.

Celecoxib je diaryl-substituovaný pyrazol, chemicky podobný iným nearylamínovým sulfónamidom (napr. tiazidy, furosemid) ale odlišuje sa od arylamínových sulfónamidov (napr. sulfametoxazol a iné sulfónamidové antibiotiká).

Po vysokých dávkach celecoxibu sa pozoroval účinok na tvorbu TxB₂ závislý od dávky. Avšak v sérii malých štúdií s viacnásobnými dávkami 600 mg celecoxibu dvakrát denne (trojnásobok najvyššej odporúčanej dávky) u zdravých osôb nemal celecoxib žiadny účinok na agregáciu krvných doštičiek alebo čas krvácania v porovnaní s placebom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Boli uskutočnené viaceré klinické štúdie potvrdzujúce účinnosť a bezpečnosť v liečbe osteoartrózy (OA), reumatoidnej artritídy (RA) a u ankylozujúcej spondylitídy. V klinických skúšaniach kontrolovaných placebom a účinnou látkou trvajúcich až 12 týždňov bol celecoxib hodnotený v liečbe zápalu a bolesti pri OA kolena a bedra približne u 4 200 pacientov. V klinických skúšaniach kontrolovaných placebom a účinnou látkou trvajúcich až 24 týždňov sa tiež celecoxib hodnotil v liečbu zápalu a bolesti pri RA približne u 2 100 pacientov. Celecoxib podávaný v denných dávkach 200 mg - 400 mg poskytoval úľavu od bolesti v priebehu 24 hodín od podania dávky. V klinických skúšaniach kontrolovaných placebom a účinnou látkou trvajúcich až 12 týždňov bol celecoxib hodnotený v symptomatickej liečbe ankylozujúcej spondylitídy u 896 pacientov. Celecoxib v týchto štúdiách v dávkach 100 mg dvakrát denne, 200 mg raz denne, 200 mg dvakrát denne a 400 mg raz denne potvrdil signifikantné zlepšenie bolestivosti, celkovej aktivity ochorenia a funkčného stavu u ankylozujúcej spondylitídy.

Bolo uskutočnených päť randomizovaných dvojito-zaslepených kontrolovaných klinických štúdií s plánovanou endoskopiou hornej časti gastrointestinálneho traktu približne u 4 500 pacientov bez počiatočnej ulcerácie (dávky celecoxibu od 50 mg-400 mg dvakrát denne). 12 týždňové endoskopické štúdie s celecoxibom (100-800 mg denne) boli spojené so signifikantne nižším rizikom gastroduodenálnych vredov v porovnaní s naproxénom (1000 mg denne) a ibuprofénom (2400 mg denne).

Údaje boli v porovnaní s diklofenakom (150 mg denne) rozporné. V dvoch 12-týždňových štúdiách nebolo percento pacientov s endoskopickými gastroduodenálnymi ulceráciami významne odlišné medzi placebom a celekoxibom v dávkach 200 mg dvakrát denne a 400 mg dvakrát denne.

V prospektívnej dlhodobej štúdii bezpečnosti (v trvaní 6 až 15 mesiacov, CLASS štúdia) dostávalo 5 800 pacientov s osteoartrózou a 2 200 pacientov s reumatoidnou artritídou 400 mg celekoxibu dvakrát denne (štvornásobok odporúčaných dávok pre osteoartrózu a dvojnásobok pre reumatoidnú artritídu), ibuprofén 800 mg trikrát denne (*ter in die*, TID) alebo diklofenak 75 mg dvakrát denne (*bis in die*, BID) (oba v terapeutických dávkach). 22 % zaradených pacientov užívalo súbežne nízku dávku kyseliny acetylsalicylovej (≤ 325 mg/deň) predovšetkým ako kardiovaskulárnu (KV) profylaxiu. V hlavnom konečnom celi, ktorým boli komplikované vredy (definované ako gastrointestinálne krvácanie, perforácia alebo obštrukcia) nebol signifikantný rozdiel medzi celekoxibom ibuprofénom alebo diklofenakom. Tiež v skupine s kombináciou s NSAID nebol štatisticky významný rozdiel u komplikovaných vredov (relatívne riziko 0,77, 95 % IS 0,41 - 1,46, na základe celého trvania štúdie). Výskyt komplikovaných a symptomatických vredov, ktorý bol kombinovaným cieľom, bol signifikantne nižší v skupine s celekoxibom v porovnaní so skupinou s NSAID, relatívne riziko 0,66, 95 % IS 0,45 - 0,97, ale nebol signifikantný rozdiel medzi celekoxibom a diklofenakom. Pacienti užívajúcí celekoxib a súbežne nízku dávku kyseliny acetylsalicylovej mali štvornásobne vyšší výskyt komplikovaných vredov v porovnaní s pacientmi užívajúcimi samotný celekoxib. Výskyt klinicky signifikantných poklesov hemoglobínu (> 2 g/dl) potvrdených pri opakovanom testovaní bol signifikantne nižší u pacientov užívajúcich celekoxib v porovnaní so skupinou s NSAID, relatívne riziko 0,29, 95 % IS 0,17 - 0,48. Signifikantne nižší výskyt týchto príhod s celekoxibom sa udržiaval s použitím kyseliny acetylsalicylovej alebo bez nej.

V prospektívnej randomizovanej 24-týždňovej štúdii bezpečnosti s pacientmi, ktorí boli vo veku ≥ 60 rokov alebo mali v anamnéze gastroduodenálne vredy [užívatelia kyseliny acetylsalicylovej (*acetylsalicylic acid*, ASA) vylúčení], bolo percento pacientov s poklesom hodnoty hemoglobínu (≥ 2 g/dl) a/alebo hematokritu (≥ 10 %), pri ktorom sa potvrdil alebo predpokladal GI pôvod, nižšie u pacientov liečených celekoxibom v dávke 200 mg dvakrát denne ($N = 2\,238$) v porovnaní s pacientmi liečenými diklofenakom SR (s predĺženým uvoľňovaním) v dávke 75 mg dvakrát denne plus omeprazolom v dávke 20 mg jedenkrát denne ($N = 2\,246$) (0,2 % oproti 1,1 % pri potvrdenom GI pôvode, $p = 0,004$; 0,4 % oproti 2,4 % pri predpokladanom GI pôvode, $p = 0,0001$). Výskyt klinicky manifestných GI komplikácií, ako napríklad perforácia, obštrukcia alebo krvácanie, bol veľmi nízky a bez rozdielu medzi liečebnými skupinami (4–5 prípadov na skupinu).

Kardiovaskulárna bezpečnosť – dlhodobé štúdie zahŕňajúce osoby so sporadickými adenomatóznymi polypmi

Boli vykonané dve štúdie, ktoré zahŕňali osoby so sporadickými adenomatóznymi polypmi s celekoxibom, boli to APC skúšanie a PreSAP skúšanie. V APC skúšaní sa zistilo dávkovo závislé zvýšenie v zloženom koncovom ukazovateli KV úmrtia, infarktu myokardu alebo mŕtvice (posudzovaná) s celekoxibom v porovnaní s placebom počas viac ako 3 rokov liečby. PreSAP skúšanie nepreukázalo štatisticky signifikantné zvýšenie rizika pre ten istý zložený koncový ukazovateľ.

V APC skúšaní boli relatívne riziká porovnávané s placebom pre zložený koncový ukazovateľ (posudzovaný) kardiovaskulárneho úmrtia, infarktu myokardu alebo mŕtvice nasledovné 3,4 (95 % IS 1,4 - 8,5) s celekoxibom v dávke 400 mg dvakrát denne a 2,8 (95 % IS 1,1 - 7,2) s celekoxibom v dávke 200 mg dvakrát denne. Kumulatívne pomery pre tento zložený koncový ukazovateľ po viac ako 3 rokoch boli 3,0 % (20/671 osôb) a 2,5 % (17/685 osôb) v porovnaní ku 0,9 % (6/679 osôb) pre placebo. Zvýšenia pre obidve skupiny s dávkami celekoxibu v porovnaní s placebom boli hlavne vzhľadom na zvýšený výskytu infarktu myokardu.

V PreSAP skúšaní, relatívne riziko porovnávané s placebom pre ten istý zložený koncový ukazovateľ (posudzovaný) bolo 1,2 (95 % IS 0,6 - 2,4) s celekoxibom v dávke 400 mg jedenkrát denne porovnávané

s placebom. Kumulatívne pomery pre tento zložený koncový ukazovateľ po viac ako 3 rokoch liečby boli 2,3 % (21/933 osôb) a 1,9 % (12/628 osôb). Výskyt infarktu myokardu (posudzovaný) bol 1,0 % (9/933 osôb) s celekoxibom v dávke 400 mg jedenkrát denne a 0,6 % (4/628 osôb) s placebom.

Údaje z tretej dlhotrvajúcej štúdie, ADAPT (*The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial* - Skúšanie overujúce podávanie protizápalových liekov pri prevencii vzniku Alzheimerovej choroby) nepreukázali signifikantné zvýšenie KV rizika pri podávaní celekoxibu v dávke 200 mg dvakrát denne v porovnaní s podávaním placebo. V porovnaní s placebom bolo relatívne riziko výskytu rovnakého kombinovaného cieľového ukazovateľa (kardiovaskulárne úmrtie, infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda) 1,14 (95 % IS 0,61 - 2,12) pri celekoxibe v dávke 200 mg dvakrát denne. Výskyt infarktu myokardu bol 1,1 % (8/717 pacientov) pri celekoxibe v dávke 200 mg dvakrát denne a 1,2 % (13/1070 pacientov) pri placebe.

Prospektívne randomizované zhodnotenie integrovanej bezpečnosti celekoxibu v porovnaní s ibuprofénom alebo naproxénom (Prospective randomised evaluation of celecoxib integrated safety vs. ibuprofen or naproxen - PRECISION)

Štúdia PRECISION bola dvojito zaslepená štúdia kardiovaskulárnej bezpečnosti u pacientov s osteoartrózou (OA) alebo reumatoidnou artritídou (RA) s prítomným kardiovaskulárnym ochorením alebo jeho vysokou pravdepodobnosťou, ktorá porovnávala celekoxib (200 mg - 400 mg denne) s naproxénom (750 mg - 1 000 mg denne) a ibuprofénom (1 800 mg - 2 400 mg denne). Primárnym koncovým ukazovateľom, podľa *Antiplatelet Trialists Collaboration* (APTC), bol nezávisle posudzovaným zloženým ukazovateľom pozostávajúcim z kardiovaskulárnej smrti (vrátane smrti z dôvodu hemorágie), infarktu myokardu bez smrteľných následkov alebo cievnej mozgovej príhody bez smrteľných následkov. Štúdia bola plánovaná s 80 % silou na vyhodnocovanie neinferiority. Všetkým pacientom bol nezaslepené predpísaný ezomeprazol (20 mg - 40 mg) z dôvodu ochrany gastrointestinálneho systému. Pacienti, ktorí užívali nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej mali povolené v tejto liečbe pokračovať a na začiatku štúdie bola takmer polovica pacientov liečená aj kyselinou acetylsalicylovou. Sekundárne a terciárne koncové ukazovatele zahŕňali kardiovaskulárne, gastrointestinálne a renálne výsledky. Priemerná vydaná dávka bola 209 ± 37 mg/deň pre celekoxib, 2045 ± 246 mg/deň pre ibuprofén a 852 ± 103 mg/deň pre naproxén. Pokiaľ ide o primárne koncové ukazovatele, celekoxib, v porovnaní buď s naproxénom alebo ibuprofénom, splňal všetky štyri vopred špecifikované požiadavky na neinferioritu, pozri Tabuľku 2.

Ostatné nezávisle posudzované sekundárne a terciárne koncové ukazovatele zahŕňali kardiovaskulárne, gastrointestinálne a renálne výsledky. Dodatočne ešte prebehla podštúdia v trvaní 4 mesiace, zameraná na účinky všetkých troch liekov na krvný tlak, meraný ambulantne (*Ambulatory blood pressure monitoring* - ABPM).

Tabuľka 2. Primárna analýza kombinovaných koncových ukazovateľov posúdená podľa APTC

Analýza podľa liečebného úmyslu (<i>Intent-To-Treat Analysis</i> – ITT) až do 30. mesiaca			
	celekoxib 100 mg – 200 mg dvakrát denne	ibuprofén 600 mg - 800 mg trikrát denne	naproxén 375 mg – 500 mg dvakrát denne
N	8 072	8 040	7 969
Účastníci klinického skúšania s udalosťami	188 (2,3 %)	218 (2,7 %)	201 (2,5 %)
Párované porovnanie	celekoxib vs. naproxén	celekoxib vs. ibupro- fén	ibuprofén vs. naproxén
HR (95% IS)	0,93 (0,76; 1,13)	0,86 (0,70; 1,04)	1,08 (0,89; 1,31)

Modifikovaná analýza podľa liečebného úmyslu (<i>Modified Intent-To-Treat Analysis – mITT</i>) až do 43. mesiaca			
	celecoxib 100 mg – 200 mg dvakrát denne	ibuprofén 600 mg - 800 mg trikrát denne	naproxén 375 mg – 500 mg dvakrát denne
N	8 030	7 990	7 933
Účastníci klinického skúšania s udalosťami	134 (1,7 %)	155 (1,9 %)	144 (1,8 %)
Párované porovnanie	celecoxib vs. naproxén	celecoxib vs. ibuprofén	ibuprofén vs. naproxén
HR (95 % IS)	0,90 (0,72; 1,14)	0,81 (0,64; 1,02)	1,12 (0,889; 1,40)

HR- *hazard ratio*, pomer rizík

BID- *bis in die* (dvakrát denne)

TID- *ter in die* (trikrát denne)

Výsledky boli číselne celkovo podobné pre celecoxib a porovnávané skupiny, ako aj v sekundárnych a terciárnych koncových ukazovateľoch. Celkovo sa neobjavili žiadne neočakávané bezpečnostné zistenia.

Štúdia PRECISION naznačuje, že celecoxib v najnižšej schválenej terapeutickej dávke 100 mg dvakrát denne je neinferiórny v porovnaní s ibuprofénom v rozmedzí dávok 600 mg – 800 mg trikrát denne alebo naproxénom v rozmedzí dávok 375 mg – 500 mg dvakrát denne s ohľadom na kardiovaskulárne nežiaduce účinky. Kardiovaskulárne riziká skupiny NSAID, vrátane koxibov sú závislé na dávke, preto výsledky pre celecoxib 200 mg denne nemožno z pohľadu kombinovaných kardiovaskulárnych koncových ukazovateľov extrapolovať na dávkovacie režimy, ktoré vyžadujú vyššie dávky celecoxibu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Celecoxib sa dobre absorbuje a dosahuje maximálne plazmatické koncentrácie približne po 2-3 hodinách. Podávanie s jedlom (s vysokým obsahom tukov) spomaľuje absorpciu celecoxibu asi o 1 hodinu, čo vedie k dosiahnutiu hodnoty času T_{max} asi 4 hodiny a zvyšuje biologickú dostupnosť približne o 20 %.

U zdravých dospelých dobrovoľníkov bola celková systémová expozícia (AUC) celecoxibu pri podávaní v neporušenej kapsule ekvivalentná expozícii po konzumácii jablkovej šťavy posypanej obsahom kapsuly. Po vysypaní obsahu kapsuly na jablkovú šťavu neboli zistené žiadne významné zmeny v hodnotách C_{max} , T_{max} , ani $T_{1/2}$.

Distribúcia

Pri terapeutických plazmatických koncentráciách je väzba na plazmatické bielkoviny asi 97 % a liek sa neviaže prednostne na erytrocyty.

Biotransformácia

Metabolizmus celecoxibu je sprostredkovaný hlavne cytochrómom P450 2C9. V ľudskej plazme boli identifikované tri metabolity, ktoré nie sú aktívnymi inhibítormi COX-1 ani COX-2, t.j. primárny alkohol, zodpovedajúca kyselina karboxylová a jej glukuronidovaný konjugát.

Aktivita cytochrómu P450 2C9 je znížená u osôb s genetickým polymorfizmom, ktorý vedie k zníženej aktivite enzýmov, napr. u homozygotných osôb s polymorfizmom CYP2C9*3.

Vo farmakokinetickej štúdii s celecoxibom v dávke 200 mg podávanej jedenkrát denne zdravým dobrovoľníkom, u ktorých sa stanovil genotyp buď CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, alebo CYP2C9*3/*3,

sa u jedincov s genotypom CYP2C9*3/*3 na 7. deň zistila približne 4-násobne zvýšená priemerná hodnota C_{max} celekoxibu a 7-násobne zvýšená hodnota jeho AUC_{0-24} v porovnaní s jedincami s inými genotypmi. V troch samostatných štúdiách jednorazovej dávky, ktoré zahŕňali celkovo 5 jedincov s genotypom CYP2C9*3/*3, došlo po podaní jednorazovej dávky približne k 3-násobnému zvýšeniu hodnoty AUC_{0-24} v porovnaní s normálnymi metabolizátormi. Odhaduje sa, že výskyt homozygotného genotypu *3/*3 je 0,3-1,0 % v rôznych etnických skupinách.

Pacientom, o ktorých sa na základe predchádzajúcej anamnézy/predchádzajúcich skúseností s inými substrátmi CYP2C9 vie, alebo sa o nich predpokladá, že sú pomalými metabolizátormi CYP2C9, sa celekoxib musí podávať s obozretnosťou (pozri časť 4.2).

Nezistili sa klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických parametroch celekoxibu medzi staršou americkou černoškou populáciou a belochmi.

Staršie ženy (> 65 rokov) majú plazmatickú koncentráciu celekoxibu zvýšenú približne o 100 %.

Eliminácia

Celekoxib sa z organizmu vylučuje hlavne metabolizmom. Menej ako 1 % podanej dávky sa vylučuje v nezmenenej forme močom. Interindividuálna variabilita po expozícii celekoxibom je asi 10-násobná. V rozsahu terapeutického dávkovania vykazuje celekoxib dávkovo a časovo nezávislú farmakokinetiku. Eliminčný polčas je 8 – 12 hodín. Rovnovážne plazmatické koncentrácie sa dosahujú približne do 5 dní liečby.

Porucha funkcie obličiek

Je len málo skúseností s podávaním celekoxibu pacientom s poruchou funkcie obličiek. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa farmakokinetika celekoxibu nesledovala, ale je nepravdepodobné, že by u týchto pacientov bola výrazne zmenená. Preto sa pri liečbe pacientov s poruchou funkcie obličiek odporúča obozretnosť. Závažná porucha funkcie obličiek je kontraindikáciou.

Porucha funkcie pečene

V porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene majú pacienti s miernym poškodením funkcie pečene zvýšenie C_{max} celekoxibu priemerne o 53 % a AUC priemerne o 26 %. Zodpovedajúce hodnoty u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene boli 41 % a 146 %. Metabolická kapacita u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou najlepšie korelovala s hodnotami ich albumínov. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (sérový albumín 25 - 30 g/l) sa má liečba začať polovicou odporúčanej dávky. Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene (sérový albumín < 25 g/l) neboli skúmaní, a preto je celekoxib v tejto skupine pacientov kontraindikovaný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neklinické údaje o bezpečnosti založené na konvenčných štúdiách toxicity opakovanej dávky, mutagenity alebo karcinogenity nepreukázali pre ľudí žiadne osobitné riziko okrem tých, ktoré sú uvedené v častiach 4.4, 4.6 a 5.1 Súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Celekoxib podávaný v perorálnej dávke ≥ 150 mg/kg/deň (približne dvojnásobok ľudskej expozície pri dávke 200 mg podávanej dvakrát denne, meranej na základe AUC_{0-24}) spôsobil zvýšený výskyt defektov ventrikulárneho septa, zriedkavú udalosť, a poruchy plodu ako zrasty rebier, zrasty hrudnej kosti a deformácie hrudnej kosti u králikov liečených počas obdobia organogenézy. Bolo pozorované od dávky závislé zvýšenie výskytu diafragmatických hernií u potkanov, ktorým boli podávané perorálne dávky ≥ 30 mg/kg/deň (približne šesťnásobok ľudskej expozície pri dávke 200 mg podávanej dvakrát denne, meranej na základe AUC_{0-24}) počas obdobia organogenézy. Tieto účinky sa predpokladajú následkom inhibície syntézy prostaglandínov. U potkanov viedla expozícia celekoxibu v štádiu skorého embryonálneho vývinu k preimplantačným a postimplantačným stratám a zníženiu schopnosti prežitia

embrya/plodu.

Celecoxib sa vylučoval do materského mlieka potkanov. V perinatálnych a postnatálnych štúdiách u potkanov bola pozorovaná toxicita u mláďat.

V dvojročnej štúdii toxicity sa u samcov potkanov po vysokých dávkach pozoroval vzostup neadrenálnej trombózy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

100 mg tvrdá kapsula

Obsah kapsuly:

monohydrát laktózy

povidón K30

sodná soľ kroskarmelózy

laurylsíran sodný

stearát horečnatý (E470b)

Obal kapsuly:

želatína

oxid titaničitý (E171)

200 mg tvrdá kapsula

Obsah kapsuly:

monohydrát laktózy

povidón K30

sodná soľ kroskarmelózy

laurylsíran sodný

stearát horečnatý (E470b)

Obal kapsuly:

želatína

oxid titaničitý (E171)

žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Aclexa 100 mg a 200 mg tvrdé kapsuly:

Blister (PVC/Al): 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 a 100 tvrdých kapsúl v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Aclexa 100 mg tvrdé kapsuly: 29/0442/13-S
Aclexa 200 mg tvrdé kapsuly: 29/0443/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. novembra 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. decembra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2026

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).