

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Elecoxel, 100 mg, kapsułki, twarde

Elecoxel, 200 mg, kapsułki, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 100 mg celekoksybu.

Każda kapsułka zawiera 200 mg celekoksybu.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 23,56 mg laktozy jednowodnej.

Każda kapsułka zawiera 47,12 mg laktozy jednowodnej.

Każda kapsułka zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Elecoxel 100

Nieprzezroczysta, biała, twarda kapsułka żelatynowa. Korpus kapsułki ma niebieski pasek z wydrukowanym na biało napisem „C9OX-100”

Elecoxel 200

Nieprzezroczysta, biała, twarda kapsułka żelatynowa. Korpus kapsułki ma żółty pasek z wydrukowanym na biało napisem „C9OX-200”

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Elecoxel jest wskazany do leczenia objawowego choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

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

Ponieważ 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 i w najmniejszej skutecznej dawce dobowej. Należy okresowo dokonywać ponownej oceny potrzeby stosowania produktu łagodzącego objawy oraz stopnia odpowiedzi na leczenie, zwłaszcza u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.8 i 5.1).

*Choroba zwyrodnieniowa stawów*

Zwykle zalecana dawka wynosi 200 mg na dobę w jednej lub dwóch dawkach podzielonych. U niektórych pacjentów, w przypadku nieuzyskania poprawy, zastosowanie dawki 200 mg dwa razy na dobę może zwiększyć skuteczność. W przypadku nieuzyskania poprawy skuteczności leczenia po dwóch tygodniach, należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia.

#### *Reumatoidalne zapalenie stawów*

Zalecana początkowa dawka dobową wynosi 200 mg w dwóch dawkach podzielonych. W razie potrzeby dawkę można następnie zwiększyć do 200 mg dwa razy na dobę. W przypadku nieuzyskania poprawy skuteczności terapii po dwóch tygodniach, należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia.

#### *Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa*

Najczęściej zalecana dawka dobową wynosi 200 mg raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych. U niektórych 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 dobową wynosi 400 mg we wszystkich wskazaniach.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Tak jak u młodszych osób dorosłych, początkowo należy stosować dawkę 200 mg na dobę. W razie potrzeby można ją następnie zwiększyć do 200 mg dwa razy na dobę. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku osób w podeszłym wieku o masie ciała mniejszej niż 50 kg (patrz punkty 4.4 i 5.2).

##### *Dzieci i młodzież*

Celekoksyb nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

##### *Osoby o wolnym metabolizmie z udziałem CYP2C9*

W związku z tym, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zależnych od dawki wzrasta, należy zachować ostrożność podając celekoksyb pacjentom, u których stwierdzono lub, u których podejrzewa się zaburzenie 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 rozpoczęcie leczenia od podania dawki o połowę mniejszej od zalecanej (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby ze stężeniem albumin w surowicy 25-35 g/l, leczenie celekoksybem należy rozpoczynać od dawki o połowę mniejszej niż zalecana. 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 lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone, dlatego w takich przypadkach należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt Elecoxel można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Pacjenci mający problemy z połknięciem kapsułek mogą wysypać zawartość kapsułki celekoksybu do musu jabłkowego, kleiku ryżowego, jogurtu lub rozgniecionego banana. W tym celu należy całą zawartość kapsułki uważnie wysypać na płaską łyżeczkę chłodnego lub o temperaturze pokojowej musu jabłkowego,

kleiku ryżowego, jogurtu lub rozgniecionego banana i natychmiast połknąć, popijając 240 ml wody. Zawartość kapsułki wysypana na mus jabłkowy, kleik ryżowy lub jogurt zachowuje stabilność przez maksymalnie 6 godzin, pod warunkiem przechowywania w lodówce (2-8°C). Zawartości kapsułki wysypanej na rozgniecionego banana nie należy przechowywać w lodówce, ale należy ją niezwłocznie przyjąć.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Stwierdzona nadwrażliwość na sulfonamidy.

Czynna choroba wrzodowa lub krwawienie z przewodu pokarmowego.

Pacjenci, u których występowała astma, ostre zapalenie błony śluzowej nosa, polipy w jamie nosowej, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka lub inne reakcje typu alergicznego po przyjęciu kwasu acetylosalicylowego (aspiryna) lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w tym inhibitorów COX-2.

U kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkt 4.6). W badaniach na dwóch gatunkach zwierząt, celekoksyb powodował wady rozwojowe (patrz punkt 4.6 i 5.3). Potencjalne ryzyko dla ciąży u ludzi jest nieznane, ale nie może być wykluczone.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6 i 5.3).

Ciężkie zaburzenia wątroby (stężenie albuminy w surowicy  $< 25$  g/l lub  $\geq 10$  w skali Child-Pugh).

Pacjenci z klirensiem kreatyniny  $< 30$  ml/min.

Choroba zapalna jelit.

Zastoinowa niewydolność serca (NYHA II-IV).

Rozpoznana choroba niedokrwienności serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Działanie na przewód pokarmowy

Podczas leczenia celekoksybem opisywano przypadki powikłań ze strony 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 leki z grupy NLPZ lub kwas acetylosalicylowy, glikokortykosteroidy, pacjentów spożywających alkohol 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 dalszy wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych jakiego celekoksyb powoduje w odniesieniu do przewodu pokarmowego (owrzodzenia przewodu pokarmowego, zaburzenia żołądkowo - jelitowe).

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 stosowania celekoksybu i NLPZ innych niż aspiryna.

#### Działanie na układ sercowo-naczyniowy

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

Ponieważ ryzyko działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego może wzrastać wraz ze zwiększeniem dawki i długością leczenia, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę dobową przez możliwie najkrótszy okres. Stosowanie przez dłuższy okres NLPZ, w tym selektywnych inhibitorów COX-2, związane jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego i incydentów zakrzepowych. Dokładna wielkość tego ryzyka w odniesieniu do pojedynczej dawki oraz dokładna długość trwania leczenia związana ze wzrostem ryzyka nie zostały określone. Potrzeba objawowego leczenia przeciwbólowego i reakcja pacjenta na leczenie powinny być okresowo oceniane, zwłaszcza u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.8 i 5.1).

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

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

#### Zatrzymanie płynów i obrzęki

Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych hamujących syntezę prostaglandyn, obserwuje się zatrzymywanie płynów i obrzęki u pacjentów przyjmujących celekoksyby. Dlatego celekoksyby należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością serca, zaburzeniami czynności lewej komory lub nadciśnieniem tętniczym 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, celekoksyby może prowadzić do wystąpienia nadciśnienia tętniczego lub nasilenia istniejącego nadciśnienia, co w obu przypadkach może przyczyniać się do większej częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Z tego powodu należy dokładnie monitorować ciśnienie krwi podczas rozpoczynania leczenia celekoksybem oraz podczas trwania całego leczenia.

#### Działanie na wątrobę i nerki

Wystąpienie zaburzeń nerek lub wątroby, a szczególnie zaburzeń serca jest bardziej prawdopodobne u osób w podeszłym wieku, których z tego powodu należy objąć odpowiednią opieką medyczną.

Leki z grupy NLPZ, w tym celekoksyby, mogą działać toksycznie na nerki. Badania kliniczne celekoksybu wykazały, że wywiera on podobne działanie na nerki, jak inne leki z grupy NLPZ, z którymi celekoksyby 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 ACE, antagonistów receptora angiotensyny II, oraz pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.5). Takich pacjentów należy uważnie kontrolować w trakcie leczenia celekoksybem.

Podczas stosowania celekoksybu zgłaszano przypadki ciężkich reakcji ze strony wątroby, w tym piorunujące zapalenie wątroby (czasem zakończone zgonem), martwicę wątroby i niewydolność wątroby (niektóre zakończone zgonem lub wymagające przeszczepienia 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 u pacjenta wystąpi opisane powyżej pogorszenie czynności układów i (lub) narządów, należy podjąć właściwe leczenie i rozważyć przerwanie leczenia celekoksybem.

#### Hamowanie cytochromu CYP2D6

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

#### Pacjenci z zaburzonym metabolizmem zależnym od cytochromu CYP2C9

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

#### Reakcje skórne i reakcje nadwrażliwości układowej

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

#### Informacje ogólne

Celekoksyb może maskować gorączkę 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). W związku z tym należy ściśle obserwować pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwzakrzepowe typu warfaryna lub kumaryna, szczególnie w przypadku 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).

#### Substancje pomocnicze

Produkt Elecoxel zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

## **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 przeciwzakrzepowym, 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, niektóre zakończone zgonem, związane z wydłużeniem czasu protrombinowego u szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku przyjmujących jednocześnie warfarynę i celekoksyb.

#### *Leki przeciwnadciśnieniowe*

NLPZ mogą zmniejszać skuteczność leków przeciwnadciśnieniowych, w tym inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II, leków moczopędnych i beta-adrenolityków. Tak jak w przypadku NLPZ, ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, która jest zazwyczaj odwracalna, może być zwiększone u niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. u pacjentów odwodnionych, leczonych lekami moczopędnymi lub w podeszłym wieku) podczas stosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II i (lub) leków moczopędnych w skojarzeniu z NLPZ, w tym z celekoksybem (patrz punkt 4.4). Dlatego leczenie skojarzone należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, należy pamiętać o kontrolowaniu czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i powtarzać je okresowo.

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

#### *Cyklosporyna i takrolimus*

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 któregośkolwiek z tych produktów leczniczych.

#### *Kwas acetylosalicylowy*

Celekoksyb może być podawany razem z małą dawką kwasu acetylosalicylowego, 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 powikłań 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 produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2D6 należą między innymi leki przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny), neuroleptyki i przeciwartymiczne produkty lecznicze, itp. 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 deksametozolu 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 *in vitro* nie jest znane. Przykładami produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2C19 są diazepam, cytalopram i imipramina.

#### *Metotreksat*

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

#### *Lit*

U zdrowych osób, jednoczesne stosowanie 200 mg celekoksybu dwa razy na dobę z 450 mg litu dwa razy na dobę powodowało średnie zwiększenie  $C_{max}$  litu o 16% i AUC litu o 18%. Dlatego należy dokładnie obserwować pacjentów przyjmujących związki litu, podczas rozpoczynania lub przerwania leczenia celekoksybem.

#### *Doustne leki antykoncepcyjne*

W badaniu interakcji celekoksyb nie wywierał istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę doustnych leków antykoncepcyjnych (1 mg noretysteronu/35 mikrogramów etynyloestradolu).

#### *Glibenklamid/tolbutamid*

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

### Wpływ innych produktów leczniczych na celekoksyb

#### *Pacjenci z zaburzoną metabolizmem zależnym od cytochromu CYP2C9*

U pacjentów z zaburzoną metabolizmem zależnym od cytochromu CYP2C9 oraz u których występuje zwiększone narażenie na celekoksyb, jednoczesne podawanie leków będących inhibitorami CYP2C9, takich jak flukonazol, może prowadzić do dalszego jego nasilenia. U pacjentów z upośledzeniem metabolizmu zależnego od cytochromu CYP2C9 należy unikać takiego leczenia skojarzonego (patrz punkty 4.2 i 5.2).

#### *Inhibitory i induktory CYP2C9*

Ponieważ celekoksyb jest metabolizowany głównie przez cytochrom CYP2C9, należy zmniejszyć o połowę jego dawkę u pacjentów otrzymujących flukonazol. Jednoczesne zastosowanie pojedynczej dawki 200 mg 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.

Podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży, NLPZ w tym celekoksyb, mogą powodować zaburzenia czynności nerek u płodu, co może prowadzić do zmniejszenia objętości płynu owodniowego lub w ciężkich przypadkach do małowodzia. Takie działania mogą wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i są zwykle odwracalne.

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. Nie należy stosować celekoksybu u kobiet karmiących piersią.

#### Płodność

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

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie 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, które zostały wymienione w **Tabeli 1** według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania odzwierciedlają dane z następujących źródeł:

- Działania niepożądane zaobserwowane u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów i reumatoidalnym zapaleniem stawów, z częstością większą niż 0,01% i zaobserwowane częściej niż po podaniu placebo, podczas trwających do 12 tygodni 12 badań klinicznych kontrolowanych placebo i (lub) substancją czynną w dawkach dobowych od 100 mg do 800 mg. W dodatkowych badaniach klinicznych z wykorzystaniem innych nioselektywnych leków 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 długotrwałych 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 – długotrwałe 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 38102 pacjentów.

**Tabela 1. Działania niepożądane dla celekoksybu zgłaszane w badaniach klinicznych i w ramach monitorowania działań niepożądanych (wg MedDRA)<sup>1,2,3</sup>**

Klasyfikacja wg układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych					
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie zatok, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, zakażenia dróg moczowych				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość	Leukopenia, małopłytkowość	Pancytopenia <sup>4</sup>	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość			Wstrząs anafilaktyczny <sup>4</sup> , reakcje anafilaktyczne <sup>4</sup>	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hiperkaliemia			
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność	Niepokój, depresja, zmęczenie	Splątanie, omamy <sup>4</sup>		
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, hipertonia, ból głowy <sup>4</sup>	Udar mózgu <sup>1</sup> , parestezja, senność	Ataksja, zaburzenia smaku	Krwotok wewnątrzczaszkowy (w tym krwotok wewnątrzczaszkowy zakończony zgonem) <sup>4</sup> , jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych <sup>4</sup> , padaczka (w tym nasilenie padaczki) <sup>4</sup> , utrata smaku <sup>4</sup> , utrata węchu <sup>4</sup>	
Zaburzenia oka			Niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek <sup>4</sup>	Krwotok do wnętrza oka <sup>4</sup>	Zamknięcie tętnicy siatkówkowej <sup>4</sup> , zamknięcie żyły siatkówkowej <sup>4</sup>	
Zaburzenia ucha i błędnika			Szumy uszne, niedosłuch <sup>1</sup>			
Zaburzenia serca		Zawał mięśnia sercowego <sup>1</sup>	Niewydolność serca, kołatanie, tachykardia	Arytmia <sup>4</sup>		
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze <sup>1</sup> (w tym nasilenie nadciśnienia)			Zatorowość płucna <sup>4</sup> , uderzenia gorąca <sup>4</sup>	Zapalenie naczyń <sup>4</sup>	

	tętniczego)					
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		Zapalenia błony śluzowej nosa, kaszel, duszność <sup>4</sup>	Skurcz oskrzeli <sup>4</sup>	Zapalenie płuc <sup>4</sup>		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		Nudności <sup>4</sup> , ból brzucha, biegunka, niestrawność, wzdęcia, wymioty <sup>1</sup> , dysfagia <sup>1</sup>	Zaparcia, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenia w obrębie żołądka i jelit (w tym nasilenie zapalenia w obrębie żołądka i jelit), odbijanie się	Krwotok z przewodu pokarmowego <sup>4</sup> , wrzód dwunastnicy, wrzód żołądka, wrzód przełyku, wrzód jelita cienkiego, duże owrzodzenie jelita grubego, perforacja jelit, zapalenie przełyku, smoliste stolce, zapalenie trzustki, zapalenie okrężnicy <sup>4</sup>		
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			Nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT i AlAT)	Zapalenie wątroby <sup>4</sup>	Niewydolność wątroby <sup>4</sup> (czasem zakończona zgonem lub wymagająca przeszczepienia wątroby), zapalenie wątroby piorunujące <sup>4</sup> (czasem zakończone zgonem), martwica wątroby <sup>4</sup> , cholestaza <sup>4</sup> , zapalenie wątroby cholestatyczne <sup>4</sup> , żółtaczka <sup>4</sup>	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Wysypka, świąd (w tym świąd uogólniony)	Pokrzywka, wylewy podskórne <sup>4</sup>	Obrzęk naczynioruchowy <sup>4</sup> , łysienie, nadwrażliwość na światło	Zapalenie skóry złuszczone <sup>4</sup> , rumień wielopostaciowy <sup>4</sup> , zespół Stevensa-Johnsona <sup>4</sup> , martwicze oddzielanie się naskórka <sup>4</sup> , reakcja na lek z eozynofilią i objawami uogólnionymi (DRESS) <sup>4</sup> , ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP) <sup>4</sup> , pęcherzowe zapalenia skóry <sup>4</sup>	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		Bóle stawów <sup>4</sup>	Skurcze mięśni (kurcze nóg)		Zapalenie mięśni <sup>4</sup>	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>			Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększone stężenie mocznika we krwi	Ostra niewydolność nerek <sup>4</sup> , hiponatremia <sup>4</sup>	Śródmiąższowe zapalenie nerek <sup>4</sup> , zespół nerczycowy <sup>4</sup> , zapalenie kłębuszków nerkowych, submikroskopowe <sup>4</sup>	
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>				Zaburzenia miesiączki <sup>4</sup>		Niepłodność kobiet (zmniejszenie płodności u kobiet) <sup>3</sup>

<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		Objawy grypopodobne, (choroba grypopodobna), obrzęk obwodowy/zatrzymywanie płynów	Obrzęk twarzy ból w klatce piersiowej <sup>4</sup>			
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>		Uraz (przypadkowy uraz)				

<sup>1</sup> Działania niepożądane, obserwowane w 2 badaniach klinicznych dotyczących zapobiegania polipom gruczolakowatym, trwających do 3 lat, w których podawano celekoksyb w dawce dobowej 400 mg (badania APC – ang. Adenoma Prevention with Celecoxib; Celekoksyb w zapobieganiu występującym sporadycznie gruczolakom okrężnicy i odbytnicy i PreSAP, ang. Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps - Zapobieganie występującym sporadycznie polipom gruczolakowatym okrężnicy i odbytnicy). Działania niepożądane 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.

<sup>2</sup> Ponadto *wcześniej nieznanne* działania niepożądane, obserwowane w badaniach zapobiegania polipom gruczolakowatym, u pacjentów otrzymujących celekoksyb w dawce dobowej 400 mg w 2 badaniach klinicznych trwających do 3 lat (badania APC i PreSAP): **Często:** dławica piersiowa, zespół jelita drażliwego, kamica nerkowa, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, łagodny rozrost gruczołu krokowego, zwiększenie masy ciała. **Niezbyt często:** zakażenie bakterią *Helicobacter*, półpasiec, róża, odoskrzelowe zapalenie płuc, zapalenie błędnika, infekcje dziąseł, tuszczaki, męt w ciele szklistym, krwotok spojówkowy, zakrzepica żył głębokich, dysfonia, krwotok hemoroidalny, częste oddawanie stolca, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, alergiczne zapalenie skóry, torbiele galaretowate, oddawanie moczu w nocy, krwotok z dróg rodnych, tkliwość piersi, złamania kończyn dolnych, zwiększone stężenie sodu we krwi.

<sup>3</sup> Kobiety, które zamierzają zajść w ciążę, zostały wykluczone ze wszystkich badań, dlatego sprawdzanie bazy danych pod kątem częstości tego działania niepożądanego jest bezcelowe.

<sup>4</sup> Częstości określono w oparciu o wyniki metaanalizy skumulowanych danych z badań, w których produkt leczniczy stosowało ogółem 38102 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 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.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 bez istotnych klinicznie działań niepożądanych. W przypadku podejrzewania przedawkowania należy zastosować właściwe leczenie wspomagające, np. usunięcie treści żołądkowej, nadzór lekarski i, w razie konieczności, wdrożenie leczenia objawowego. Ze względu na duży stopień wiązania z białkami, dializa nie wydaje się być skuteczną metodą usuwania produktu z organizmu.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Niesteroïdowe leki przeciwzapalne i leki 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 B<sub>2</sub> [TxB<sub>2</sub>]) 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 u ludzi, ale nie wyjaśniono, jaki to może mieć wpływ na proces gojenia wrzodu.

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

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

Po zastosowaniu dużych dawek celekoksybu obserwowano zależny od dawki wpływ na syntezę TxB<sub>2</sub>. 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 zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa. Celekoksyb był oceniany w leczeniu stanu zapalnego i bólu w chorobie zwyrodnieniowej stawu kolanowego i biodrowego u około 4200 pacjentów, w badaniach kontrolowanych placebo i aktywną grupą kontrolną trwających do 12 tygodni. Produkt był również oceniany w leczeniu stanu zapalnego i bólu w reumatoidalnym zapaleniu stawów w badaniach u około 2100 pacjentów, kontrolowanych placebo i aktywną grupą kontrolną trwających do 24 tygodni. Celekoksyb w dawce 200 mg do 400 mg łagodzi ból w ciągu 24 godzin od przyjęcia. Skuteczność celekoksybu w leczeniu stanów zapalnych oraz bólów w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa oceniano w badaniach kontrolowanych placebo i aktywnym komparatorem trwających do 12 tygodni, w których wzięło udział 896 pacjentów. Badania te wykazały, że celekoksyb podawany w dawkach 100 mg dwa razy na dobę i 200 mg raz na dobę, oraz 200 mg dwa razy na dobę i 400 mg raz na dobę w znacznym stopniu łagodzi ból, zmniejsza ogólną aktywność choroby i wpływa na poprawę sprawności ruchowej w przebiegu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Metodą podwójnie ślepej próby przeprowadzono 5 randomizowanych, kontrolowanych badań, w których około 4500 pacjentów 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 celekoksylu (100 mg do 800 mg na dobę) było związane ze znacznie mniejszym ryzykiem wystąpienia owrzodzenia żołądka lub dwunastnicy w porównaniu z naproksenem (1000 mg na dobę) i ibuprofenem (2400 mg na dobę). Dane dotyczące porównania z diklofenakiem (150 mg na dobę) są sprzeczne. W dwóch 12-tygodniowych badaniach, odsetek pacjentów z potwierdzonym endoskopowo owrzodzeniem żołądka lub dwunastnicy, nie różnił się istotnie w grupie placebo i w grupie przyjmującej celekoksyl w dawkach 200 mg dwa razy na dobę i 400 mg dwa razy na dobę.

W prospektywnym badaniu oceniającym bezpieczeństwo długotrwałego stosowania celekoksylu (6 do 15 miesięcy, badanie CLASS), 5800 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów i 2200 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmowało celekoksyl w dawce 400 mg dwa razy na dobę (dawki odpowiednio 4- i 2-krotnie większe od zalecanych w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów i reumatoidalnego zapalenia stawów), ibuprofen w dawce 800 mg trzy razy na dobę lub diklofenak w dawce 75 mg dwa razy na dobę (w obydwu przypadkach są to dawki terapeutyczne). 22% pacjentów biorących udział w badaniu przyjmowało jednocześnie małą dawkę kwasu acetylosalicylowego ( $\leq 325$  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 celekoksylbem a ibuprofenem, oraz celekoksylbem a diklofenakiem. W całej grupie przyjmującej diklofenak lub ibuprofen, ryzyko wystąpienia powikłanych owrzodzeń nie różniło się statystycznie od celekoksylu (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 celekoksyl w porównaniu do całej grupy przyjmującej NLPZ (względne ryzyko wynosiło 0,66, 95% CI 0,45-0,97), nie było jednak istotnej różnicy między celekoksylbem a diklofenakiem. U pacjentów przyjmujących celekoksyl jednocześnie z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego częstość występowania powikłanych owrzodzeń była 4-krotnie większa w porównaniu do celekoksylu stosowanego w monoterapii. Częstość występowania znaczącego klinicznie zmniejszenia stężenia hemoglobiny ( $>2$  g/dl), potwierdzonego powtórным testem, była istotnie mniejsza u pacjentów przyjmujących celekoksyl w porównaniu z grupą przyjmującą NLPZ, względne ryzyko wynosiło 0,29, 95% CI 0,17-0,48. Istotnie mniejsza częstość występowania tego zdarzenia utrzymywała się zarówno w przypadku stosowania celekoksylu w monoterapii jak i w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym.

W prospektywnym, randomizowanym, 24-tygodniowym badaniu oceniającym bezpieczeństwo terapii z udziałem pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat lub z dodatnim wywiadem w kierunku choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy (z wyłączeniem pacjentów stosujących kwas acetylosalicylowy) odsetek pacjentów ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny ( $\geq 2$  g/dl) i (lub) zmniejszeniem hematokrytu ( $\geq 10$  %) spowodowanym przez potwierdzone lub podejrzewane krwawienie z przewodu pokarmowego był mniejszy w przypadku pacjentów leczonych celekoksylbem 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 – długotrwałe badania obejmujące pacjentów ze sporadycznie występującymi polipami gruczołakowatymi

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

W badaniu APC względne ryzyko, w porównaniu do placebo, złożone kryterium zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru (po zweryfikowaniu) wynosiło 3,4 (przedział ufności 95% 1,4 – 8,5) przy dawce celekoksybu w wysokości 400 mg dwa razy na dobę, oraz 2,8 (przedział ufności 95% 1,1 – 7,2) po dawce celekoksybu w wysokości 200 mg dwa razy na dobę (skumulowane odsetki dla tego złożonego kryterium w ciągu 3 lat wynosiły odpowiednio 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 długotrwałego badania ADAPT (Badanie zapobiegania chorobie Alzheimera w wyniku podawania 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 – 2,15) 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 (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen — badanie prospektywne z randomizacją, oceniające całościowo bezpieczeństwo stosowania celekoksybu w porównaniu z ibuprofenem lub 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 (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 aspirynę w niskich dawkach zezwolono na kontynuowanie jej 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 leków 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**

<b>Analiza populacji ITT (ang. intent-to-treat, do 30 miesiąca)</b>			
	<b>Celekoksyb 100-200 mg 2 razy na dobę</b>	<b>Ibuprofen 600-800 mg 3 razy na dobę</b>	<b>Naproksen 375-500 mg 2 razy na dobę</b>
N	8 072	8 040	7 969
Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia	188 (2,3%)	218 (2,7%)	201 (2,5%)
Porównania w parach	<b>Celekoksyb w porównaniu z naproksenem</b>	<b>Celekoksyb w porównaniu z ibuprofenem</b>	<b>Ibuprofen w porównaniu z naproksenem</b>
HR (95% CI)	0,93 (0,76; 1,13)	0,86 (0,70; 1,04)	1,08 (0,89; 1,31)
<b>Analiza zmodyfikowanej populacji ITT (mITT, ang. modified intent-to-treat, w okresie przyjmowania leku do 43 miesiąca)</b>			
	<b>Celekoksyb 100-200 mg 2 razy na dobę</b>	<b>Ibuprofen 600-800 mg 3 razy na dobę</b>	<b>Naproksen 375-500 mg 2 razy na dobę</b>
N	8 030	7 990	7 933
Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia	134 (1,7%)	155 (1,9%)	144 (1,8%)
Porównania w parach	<b>Celekoksyb w porównaniu z naproksenem</b>	<b>Celekoksyb w porównaniu z ibuprofenem</b>	<b>Ibuprofen w porównaniu z naproksenem</b>
HR (95% CI)	0,90 (0,72; 1,14)	0,81 (0,64; 1,02)	1,12 (0,889; 1,40)

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 koks�bów, 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 musiem jabłkowym nie stwierdzono istotnych zmian wartości  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  ani  $T_{1/2}$ .

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

Metabolizm 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  $C_{max}$  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 powolny metabolizm zależny od cytochromu CYP2C9 na podstawie dotychczasowej historii choroby pacjenta i (lub) doświadczenia ze stosowaniem innych substratów enzymu CYP2C9 (patrz punkt 4.2).

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych 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%.

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.

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.

### Eliminacja

Główną drogą eliminacji celekoksybu jest jego metabolizm. Poniżej 1% dawki jest wydalane wraz z moczem w postaci niezmięnionej. Różnice osobnicze dotyczące ekspozycji na celekoksyby mogą być nawet dziesięciokrotne. Celekoksyby podawany w zakresie dawek terapeutycznych ma



farmakokinetykę niezależną od dawki i czasu. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 8 do 12 godzin. Stan stacjonarny w surowicy zostaje osiągnięty w ciągu 5 dni leczenia.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne nie wykazały występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi, 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  $\geq 150$  mg/kg/dobę (około 2 krotnie więcej niż wpływ produktu na ludzi, podawany w dawce 200 mg dwa razy na dobę, na podstawie  $AUC_{0-24}$ ), powodował zwiększenie przypadków wystąpienia ubytku przegrody międzykomorowej, rzadkiej choroby, oraz zmian rozwoju płodu, takich jak zrośnięte żebra, zrośnięty mostek oraz brak mostka w przypadku, gdy króliki były leczone w trakcie organogenezy. Podczas doustnego podawania celekoksylu szczurom w dawce  $\geq 30$  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 celekoksyl podczas wczesnego okresu zarodkowego powodowało przed- i poimplantacyjne poronienia oraz zmniejszało przeżycie zarodków.

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Granulat

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

#### Kapsułka

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek żółty (E172)

#### Tusz (100 mg):

Szelak  
Glikol propylenowy  
Indygotyna, lak aluminiowy (E132)

#### Tusz (200 mg):

Szelak  
Glikol propylenowy  
Żelaza tlenek żółty (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

36 miesięcy

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/Aluminium w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera 30 kapsułek, twardych.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
8502 Lannach  
Austria

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenia nr: 25323; 25324

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2019

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10.02.2020