

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Celixib 100 mg tvrde kapsule

Celixib 200 mg tvrde kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Celixib 100 mg tvrda kapsula sadrži 100 mg celekoksiba.

Jedna Celixib 200 mg tvrda kapsula sadrži 200 mg celekoksiba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Celixib 100 mg tvrde kapsule su bijele, neprozirne tvrde želatinske kapsule, veličine "2", s utisnutom plavom oznakom „100“ na kapici kapsule, napunjene bijelim do gotovo bijelim praškom.

Celixib 200 mg tvrde kapsule su bijele, neprozirne tvrde želatinske kapsule, veličine "2", s utisnutom žutom oznakom „200“ na kapici kapsule, napunjene bijelim do gotovo bijelim praškom.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Celixib je indiciran u odraslih za ublažavanje simptoma u liječenju osteoartritisa, reumatoidnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa.

Odluka o propisivanju selektivnog inhibitora ciklooksigenaze-2 (COX-2) treba biti zasnovana na procjeni ukupnih rizika za svakog bolesnika pojedinačno (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Lijek nije indiciran za primjenu u djece.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Obzirom da se kardiovaskularni (CV) rizici celekoksiba mogu povećati primjenom viših doza lijeka i duljim trajanjem izloženosti lijeku, potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dnevnu dozu lijeka kroz što kraći vremenski period. Periodično treba ponovno razmotriti potrebu bolesnika za ublažavanjem simptoma i odgovor bolesnika na liječenje, posebno u bolesnika s osteoartritisom (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.8. i 5.1.).

##### *Osteoartritis*

Uobičajena preporučena dnevna doza je 200 mg jedanput na dan ili u dvije podijeljene doze. U nekih bolesnika u kojih ne dolazi do dovoljnog ublažavanja simptoma, povećana doza od 200 mg dvaput na dan može povećati učinkovitost. Ukoliko nakon dva tjedna liječenja ne dođe do povećanja terapijskog učinka, potrebno je razmotriti druge mogućnosti liječenja.

### *Reumatoidni artritis*

Početna preporučena dnevna doza je 200 mg i uzima se u dvije podijeljene doze. Doza se, po potrebi, kasnije može povećati na 200 mg dvaput na dan. Ukoliko nakon dva tjedna liječenja ne dođe do povećanja terapijskog učinka, potrebno je razmotriti druge mogućnosti liječenja.

### *Ankilozantni spondilitis*

Preporučena dnevna doza je 200 mg i uzima se jedanput na dan ili u dvije podijeljene doze. U nekih bolesnika, u kojih ne dolazi do zadovoljavajućeg ublažavanja simptoma, doza se može povećati na 400 mg jedanput na dan ili u dvije podijeljene doze. Ukoliko nakon dva tjedna liječenja ne dođe do povećanja terapijskog učinka, potrebno je razmotriti druge mogućnosti liječenja.

Najviša preporučena dnevna doza je 400 mg za sve indikacije.

### Posebne populacije

#### *Stariji bolesnici (>65 godina)*

Kao i kod mlađih odraslih bolesnika, liječenje je potrebno započeti dozom od 200 mg na dan. Doza se kasnije, po potrebi, može povećati na 200 mg dvaput na dan. Poseban oprez potreban je u starijih bolesnika tjelesne težine manje od 50 kg (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

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

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

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

#### *CYP2C9 slabi metabolizatori*

U bolesnika kod kojih se na osnovi genotipa ili prijašnje povijesti/prijašnjeg iskustva s primjenom drugih CYP2C9 supstrata sumnja na slab metabolizam CYP2C9 ili koji su poznati kao slabi metabolizatori CYP2C9, celekoksib je potrebno primjenjivati s oprezom zbog povećanog rizika od nuspojava ovisnih o dozi. Potrebno je razmotriti smanjivanje doze na polovicu najniže preporučene doze (vidjeti dio 5.2.).

#### *Pedijatrijska populacija*

Celekoksib nije indiciran za primjenu u djece.

### Način primjene

Kroz usta.

Celekoksib se može uzimati s hranom ili bez nje.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Poznata preosjetljivost na sulfonamide.
- Aktivni peptički ulkus ili gastrointestinalno (GI) krvarenje.
- Bolesnici s astmom, akutnim rinitisom, nosnim polipima, angioneurotskim edemom, urtikarijom ili drugim reakcijama alergijskog tipa nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline ili drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL-a), uključujući inhibitore COX-2.
- Primjena u trudnica i žena reproduktivne dobi, osim ako ne koriste učinkovitu metodu kontracepcije (vidjeti dio 4.6.). Celekoksib je uzrokovao malformacije u dvije proučavane životinjske vrste (vidjeti dijelove 4.6. i 5.3.). Nije poznat mogući rizik u trudnoći u ljudi, ali se ne može isključiti.
- Dojenje (vidjeti dijelove 4.6. i 5.3.).
- Teško oštećenje funkcije jetre (albumin u serumu <25 g/l ili Child-Pugh stupanj  $\geq$  10).

- Bolesnici s procijenjenim klirensom kreatinina <30 ml/min.
- Upalna bolest crijeva.
- Kongestivno zatajenje srca (NYHA II-IV).
- Potvrđena ishemijska bolest srca, bolest perifernih arterija i/ili cerebrovaskularna bolest.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### *Gastrointestinalni (GI) učinci*

U bolesnika liječenih celekoksibom zabilježene su komplikacije gornjeg i donjeg dijela probavnog sustava [perforacije, ulceracije ili krvarenja (PUK, *engl. PUBs*)], od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom. Preporučuje se oprez kod primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) u liječenju bolesnika s najvećim rizikom od razvoja komplikacija probavnog sustava: u starijih osoba, u bolesnika koji istodobno uzimaju druge NSAIL-e ili acetilsalicilatnu kiselinu ili glukokortikoide, u bolesnika koji konzumiraju alkohol, ili u bolesnika koji u anamnezi imaju bolesti probavnog sustava kao što su ulceracije i gastrointestinalna krvarenja.

Rizik za razvoj nuspojava u probavnom sustavu (gastrointestinalnih ulceracija ili drugih gastrointestinalnih komplikacija) dodatno se povećava ako se celekoksib primjenjuje istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom (čak i u manjim dozama).

U dugotrajnim kliničkim ispitivanjima nisu utvrđene značajne razlike u sigurnosti primjene vezane za probavni sustav između selektivnih inhibitora COX-2 + acetilsalicilatna kiselina naspram NSAIL-a + acetilsalicilatna kiselina (vidjeti dio 5.1.).

##### *Istodobna primjena NSAIL-a*

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu celekoksiba i nesteroidnih protuupalnih lijekova koji ne sadrže acetilsalicilatnu kiselinu.

##### *Kardiovaskularni učinci*

U dugotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju zabilježen je veći broj ozbiljnih kardiovaskularnih događaja, uglavnom infarkta miokarda, u ispitanika sa sporadičnim adenomatoznim polipima koji su liječeni celekoksibom u dozama od 200 mg dvaput na dan i 400 mg dvaput na dan u usporedbi s onima koji su dobivali placebo (vidjeti dio 5.1.).

Budući da se kardiovaskularni rizici mogu povećati primjenom viših doza i duljim trajanjem izloženosti celekoksibu, primjenu treba ograničiti na najkraće moguće trajanje i najnižu djelotvornu dnevnu dozu lijeka. Nesteroidni protuupalni lijekovi, uključujući selektivne inhibitore COX-2, bili su povezani s povećanim rizikom od kardiovaskularnih i trombotičkih štetnih događaja kada se uzimaju dulje vrijeme. Točan opseg rizika povezanog s pojedinačnom dozom nije ustanovljen, niti je ustanovljeno točno trajanje terapije povezano s povećanim rizikom. Potrebe bolesnika za ublažavanjem simptoma kao i odgovor na liječenje potrebno je redovito provjeravati, posebno u bolesnika s osteoartritisom (vidjeti dijelove 4.2., 4.3., 4.8. i 5.1.).

Bolesnici sa značajnim čimbenicima rizika za kardiovaskularne događaje (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest, pušenje) trebaju biti liječeni celekoksibom tek nakon pažljivog razmatranja (vidjeti dio 5.1.).

Selektivni COX-2 inhibitori nisu zamjena za acetilsalicilatnu kiselinu u profilaksi kardiovaskularnih tromboembolijskih bolesti jer nemaju inhibitorni učinak na agregaciju trombocita. Stoga se ne smije prekidati liječenje inhibitorima agregacije trombocita (vidjeti dio 5.1.).

##### *Retencija tekućine i edem*

Kao i s drugim lijekovima koji inhibiraju sintezu prostaglandina, u bolesnika koji su uzimali celekoksib zabilježena je retencija tekućine i edem. Stoga je celekoksib potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s anamnezom zatajenja srca, disfunkcijom lijeve klijetke, hipertenzijom ili s postojećim edemom iz bilo kojeg drugog razloga jer inhibicija sinteze prostaglandina može dovesti do

pogoršanja funkcije bubrega i zadržavanja tekućine. Oprez je također potreban u bolesnika koji uzimaju diuretike ili u kojih je prisutan rizik od hipovolemije.

### *Hipertenzija*

Kao i svi drugi NSAIL-i, i celekoksib može dovesti do razvoja ili pogoršanja postojeće hipertenzije, što može pridonijeti povećanju incidencije kardiovaskularnih događaja. Stoga je potrebno pažljivo pratiti krvni tlak na početku liječenja kao i tijekom liječenja celekoksibom.

### *Učinci na jetru i bubrege*

Oslabljena funkcija bubrega ili jetre, a posebno disfunkcija srca, vjerojatnije su u starijih bolesnika i stoga je potreban odgovarajući medicinski nadzor.

NSAIL-i, uključujući celekoksib, mogu imati toksični učinak na bubrege. Celekoksib i NSAIL-i imaju slične učinke na bubrege što je dokazano kliničkim ispitivanjima s celekoksibom. Najveći rizik od bubrežne toksičnosti prisutan je u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, zatajenjem srca, disfunkcijom jetre, onih koji uzimaju diuretike, ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II, kao i u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.5.). Ove je bolesnike potrebno pažljivo pratiti tijekom liječenja celekoksibom.

Tijekom liječenja celekoksibom zabilježeni su slučajevi teških jetrenih reakcija: fulminantni hepatitis (u nekih bolesnika i sa smrtnim ishodom), nekroza jetre i zatajenje jetre (u nekih su bolesnika završili sa smrtnim ishodom ili transplantacijom jetre). Kod slučajeva koji su zabilježili vrijeme do pojave prvih simptoma, najteže nuspojave jetre zabilježene su unutar mjesec dana od početka liječenja celekoksibom (vidjeti dio 4.8.).

Ako za vrijeme trajanja liječenja dođe do pogoršanja funkcije bilo kojeg gore spomenutog organskog sustava, moraju se poduzeti odgovarajuće mjere i mora se razmotriti prekid liječenja celekoksibom.

### *Inhibicija CYP2D6*

Celekoksib inhibira CYP2D6. Iako nije snažni inhibitor tog enzima, potrebno je smanjiti dozu individualno doziranih lijekova koji se metabliziraju putem enzima CYP2D6 (vidjeti dio 4.5.).

### *Slabi metabolizatori CYP2C9*

Bolesnike koji su slabi metabolizatori CYP2C9 potrebno je liječiti s oprezom (vidjeti dio 5.2.).

### *Kožne reakcije i reakcije sistemske preosjetljivosti*

Tijekom primjene celekoksiba vrlo su rijetko zabilježene ozbiljne kožne reakcije, od kojih neke i smrtonosne, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (vidjeti dio 4.8.). Čini se da je najveći rizik od ovih reakcija na početku liječenja: u većini su se slučajeva reakcije javile u prvom mjesecu liječenja. U bolesnika koji su primali celekoksib bile su prijavljene ozbiljne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju, angioedem, reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom) ili sindrom preosjetljivosti) (vidjeti dio 4.8.). Rizik od ozbiljnih kožnih reakcija ili reakcija preosjetljivosti može biti veći u bolesnika s anamnezom alergije na sulfonamide ili bilo koji drugi lijek (vidjeti dio 4.3.). Primjenu celekoksiba potrebno je prekinuti pri prvim znakovima kožnog osipa, lezija na sluznici ili bilo kojih drugih znakova preosjetljivosti.

### *Opći učinci*

Celekoksib može prikriti vrućicu i druge znakove upale.

### *Primjena s oralnim antikoagulansima*

U bolesnika koji istodobno uzimaju celekoksib i varfarin zabilježena su ozbiljna krvarenja od kojih su neka bila i sa smrtnim ishodom. Pritom je zabilježeno povećanje protrombinskog vremena (*engl.* International Normalized Ratio, INR). Stoga u bolesnika koji uzimaju oralne antikoagulanse varfarinskog/kumarinskog tipa treba pomno pratiti protrombinsko vrijeme (INR), posebno u prvim danima liječenja celekoksibom ili nakon promjene doze celekoksiba (vidjeti dio 4.5.).

Istodobna primjena antikoagulansa i NSAIL-a može povećati rizik od krvarenja. Stoga je potreban poseban oprez kada se celekoksib primjenjuje istodobno s varfarinom ili drugim oralnim antikoagulansima, uključujući i noviju generaciju antikoagulansa (npr. apiksaban, dabigatran i rivaroksaban).

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

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### Farmakodinamičke interakcije

###### *Antikoagulansi*

Antikoagulacijsku aktivnost potrebno je pratiti u bolesnika koji primaju varfarin ili druge antikoagulanse, a naročito prvih nekoliko dana nakon uvođenja terapije ili pri promjeni doze celekoksiba, budući da ovi bolesnici imaju povećani rizik nastanka komplikacija krvarenja. Stoga u bolesnika koji uzimaju oralne antikoagulanse treba pomno pratiti protrombinsko vrijeme (INR), posebno tijekom prvih nekoliko dana nakon početka terapije celekoksibom ili nakon promjene doze celekoksiba (vidjeti dio 4.4.). Prijavljeni su slučajevi krvarenja, povezani s porastom protrombinskog vremena, posebno u starijih te u bolesnika koji istovremeno primaju varfarin. Neki od tih slučajeva završili su smrtnim ishodom.

###### *Antihipertenzivi*

NSAIL-i mogu smanjiti učinak antihipertenzivnih lijekova uključujući ACE inhibitore, antagoniste angiotenzin II receptora, diuretike i beta-blokatore. Kao i kod NSAIL-a, rizik od akutne bubrežne insuficijencije je povećan u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani bolesnici, oni koji uzimaju diuretike ili stariji bolesnici) kad se ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II i/ili diuretici primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući i celekoksib, što je obično reverzibilno (vidjeti dio 4.4.). Stoga je tu kombinaciju lijekova, posebno u starijih bolesnika, potrebno primjenjivati s oprezom. Bolesnici moraju uzimati dovoljne količine tekućine. Funkciju bubrega potrebno je pratiti neposredno nakon početka istodobne terapije te potom u određenim vremenskim razmacima tijekom liječenja.

U 28-dnevnom kliničkom ispitivanju bolesnika s hipertenzijom I. i II. stupnja liječenih lizinoprilom, primjena celekoksiba u dozi od 200 mg dvaput na dan rezultirala je, kada se usporedi s liječenjem placebom, klinički neznatnim povećanjem srednje vrijednosti dnevnog sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka određenog putem 24-satnog ambulantnog praćenja. U bolesnika liječenih celekoksibom 200 mg dvaput na dan, njih 48% nije na zadnjem kliničkom pregledu odgovorilo na terapiju lizinoprilom (definirano kao dijastolički krvni tlak > 90 mmHg ili porast dijastoličkog krvnog tlaka za > 10% u usporedbi s početnim vrijednostima), u usporedbi s 27% bolesnika liječenih placebom; ta je razlika bila statistički značajna.

###### *Ciklosporin i takrolimus*

Istodobna primjena NSAIL-a sa ciklosporinom ili takrolimusom može povećati nefrotoksični učinak ciklosporina ili takrolimusa. Stoga je potrebno pratiti funkciju bubrega kada se celekoksib daje u kombinaciji s nekim od tih lijekova.

###### *Acetilsalicilatna kiselina*

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

##### Farmakokinetičke interakcije

###### Učinci celekoksiba na druge lijekove

### *Inhibicija CYP2D6*

Celekoksib je inhibitor CYP2D6. Koncentracije lijekova u plazmi, koji su supstrati tog enzima, mogu biti povećane tijekom istodobne primjene s celekoksibom. Primjeri lijekova koje metabolizira CYP2D6 su antidepresivi (triciklički i inhibitori ponovne pohrane serotonina), neuroleptici, antiaritmici, itd. Dozu pojedinačno titriranog CYP2D6 supstrata trebalo bi smanjiti kada se počinje liječenje celekoksibom ili povećati ako se liječenje celekoksibom prekine.

Istodobna primjena celekoksiba 200 mg dva puta dnevno s dekstrometorfanom i metoprololom (supstrati enzima CYP2D6) rezultirala je povećanjem njihovih koncentracija u plazmi za 2,6 odnosno 1,5 puta. Do takvih povećanja dolazi jer celekoksib inhibira enzim CYP2D6 putem kojeg se metaboliziraju supstrati enzima CYP2D6.

### *Inhibicija CYP2C19*

*In vitro* ispitivanja pokazala su potencijal celekoksiba da inhibira metabolizam kataliziran s CYP2C19. Klinički značaj tog *in vitro* nalaza nije poznat. Primjeri lijekova koji se metaboliziraju pomoću CYP2C19 su diazepam, citalopram i imipramin.

### *Metotreksat*

U bolesnika s reumatoidnim artritismom, celekoksib nije statistički značajno djelovao na farmakokinetiku (plazmatski ili bubrežni klirens) metotreksata (primijenjenog u reumatološkim dozama). Pri kombinaciji ta dva lijeka potrebno je, međutim, primjereno praćenje toksičnosti povezane s metotreksatom.

### *Litij*

U zdravih ispitanika istovremena primjena celekoksiba, 200 mg dvaput na dan, i litija u dozi od 450 mg dvaput na dan, rezultirala je srednjom vrijednosti povišenja  $C_{max}$  za 16% i AUC za 18% litija. Stoga je bolesnike liječene litijem potrebno pažljivo pratiti kad se započne ili prekida primjena celekoksiba.

### *Oralni kontraceptivi*

U ispitivanju interakcija celekoksib nije klinički značajno djelovao na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (1 mg noretisteron /35 µg etinilestradiol).

### *Glibenklamid/tolbutamid*

Celekoksib ne utječe na farmakokinetiku tolbutamida (CYP2C9 supstrat) ili glibenklamida u klinički značajnoj mjeri.

### *Učinci drugih lijekova na celekoksib*

#### *Slabi metabolizatori CYP2C9*

U bolesnika koji su slabi metabolizatori CYP2C9 i kod kojih je zabilježena veća sistemska izloženost celekoksibu, istovremeno liječenje inhibitorima CYP2C9, kao što je flukonazol, moglo bi dovesti do daljnjeg rasta izloženosti celekoksibu. Tu je kombinaciju potrebno izbjegavati u bolesnika koji su poznati kao slabi metabolizatori CYP2C9 (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

#### *CYP2C9 inhibitori i induktori*

Budući da se celekoksib uglavnom metabolizira pomoću CYP2C9, mora se primjenjivati pola preporučene doze u bolesnika koji primaju flukonazol. Istodobna primjena jednokratne doze od 200 mg celekoksiba i 200 mg jedanput na dan flukonazola, snažnog inhibitora CYP2C9, rezultirala je prosječnim povišenjem  $C_{max}$  za 60% i AUC za 130% za celekoksib. Istodobna primjena induktora CYP2C9, kao što su rifampicin, karbamazepin i barbiturati, može smanjiti koncentracije celekoksiba u plazmi.

#### *Ketokonazol i antacidi*

Nije primijećeno djelovanje ketokonazola ili antacida na farmakokinetiku celekoksiba.



## Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

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

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

Uzimanje celekoksiba je kontraindicirano tijekom trudnoće kao i u žena koje mogu ostati trudne (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.). Žene koje zatrudne tijekom liječenja, moraju prekinuti uzimanje celekoksiba.

#### Dojenje

Celekoksib se izlučuje u mlijeko štakorica u koncentracijama koje su slične onima u plazmi. Primjena celekoksiba u ograničenog broja dojilja pokazala je da vrlo male količine celekoksiba dopiju u majčino mlijeko. Žene koje uzimaju celekoksib ne smiju dojiti.

#### Plodnost

Obzirom na mehanizam djelovanja, uzimanje NSAIL-a, uključujući i celekoksib, može odgoditi ili onemogućiti pucanje folikula u jajniku, što može biti povezano s reverzibilnom neplodnosti u nekih žena.

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Bolesnici koji osjete omaglicu, vrtoglavicu ili pospanost tijekom liječenja celekoksibom, trebaju izbjegavati upravljanje vozilima ili strojevima.

### **4.8. Nuspojave**

Nuspojave su navedene po organskim sustavima i učestalosti u **Tablici 1.**, a podaci su dobiveni iz sljedećih izvora:

- Nuspojave prijavljene u bolesnika s osteoartritisom i reumatoidnim artritisom, uz incidenciju veću od 0,01% i veću od onih zabilježenih za placebo tijekom 12 placebo kontroliranih i/ili aktivnom kontrolom uspoređivanih ispitivanja. Ispitivanja su trajala do 12 tjedana, a celekoksib je primjenjivan u dnevnim dozama od 100 mg do 800 mg. U dodatnim ispitivanjima koja su uspoređivala neselektivne nesteroidne protuupalne lijekove i celekoksib, oko 7400 bolesnika s artritisom liječeno je celekoksibom u dnevnim dozama do 800 mg, uključujući oko 2300 bolesnika koji su liječeni godinu dana ili duže. Nuspojave pri primjeni celekoksiba zabilježene u tim ispitivanjima bile su u skladu s nuspojavama primijećenim u bolesnika s osteoartritisom i reumatoidnim artritisom koje su navedene u **Tablici 1.**
- Nuspojave prijavljene s incidencijom većom nego za placebo u ispitanika liječenih celekoksibom u dozi od 400 mg na dan u dugoročnim ispitivanjima prevencije polipa u trajanju od 3 godine (ispitivanja APC, engl. *Adenoma Prevention with Celecoxib* i PreSAP, engl. *Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps*; vidjeti dio 5.1.

Kardiovaskularna sigurnost – dugotrajna ispitivanja u koja su uključeni bolesnici sa sporadičnim adenomatoznim polipima).

- Nuspojave spontano prijavljene nakon što je lijek stavljen u promet u razdoblju u kojem je, prema procjenama, > 70 milijuna bolesnika liječeno celekoksibom (razne doze, trajanje i indikacije). Iako su one bile identificirane kao reakcije nakon stavljanja lijeka u promet, konzultirani su podaci iz ispitivanja kako bi se procijenila učestalost. Učestalosti su bazirane na kumulativnoj meta-analizi uz združivanje ispitivanja predstavljajući izloženost od 38 102 bolesnika.

<b>Tablica 1: Nuspojave u kliničkim ispitivanjima celekoksiba i nakon što je lijek stavljen u promet (klasifikacija prema MedDRA-i)<sup>1,2</sup></b>						
<b><u>Klasa organskog sustava</u></b>	<b><u>Vrlo često</u></b> (≥ 1/10)	<b><u>Često</u></b> (≥ 1/100 do < 1/10)	<b><u>Manje često</u></b> (≥ 1/1000 do < 1/100)	<b><u>Rijetko</u></b> (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	<b><u>Vrlo rijetko</u></b> (< 1/10 000)	<b><u>Nepoznat o</u></b> (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
<i>Infekcije i infestacije</i>		sinusitis, infekcija gornjeg dišnog sustava, faringitis, infekcija mokraćnog sustava				
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>			anemija	leukopenija, trombocitopenija	pancitopenija <sup>4</sup>	
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>		preosjetljivost			anafilaktički šok <sup>4</sup> , anafilaktička reakcija <sup>4</sup>	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>			hiperkalijemija			
<i>Psijhijatrijski poremećaji</i>		nesanica	anksioznost, depresija, umor	smetenost halucinacije <sup>4</sup>		
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		omaglica, hipertenzija glavobolja <sup>4</sup>	moždani udar <sup>1</sup> , parestezija, somnolencija,	ataksija, disgeuzija	intrakranijalna hemoragija (uključujući i onu sa smrtnim ishodom) <sup>4</sup> , aseptički	



					meningitis <sup>4</sup> , epilepsija (uključujući i pogoršanje epilepsije) <sup>4</sup> , ageuzija <sup>4</sup> , anosmija <sup>4</sup> ,	
<i>Poremećaji oka</i>			zamagljen vid, konjunktivitis <sup>4</sup>	očna hemoragija <sup>4</sup>	okluzija retinalne arterije ili vene <sup>4</sup>	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			tinitus, hipoakuzija <sup>1</sup>			
<i>Srčani poremećaji</i>		infarkt miokarda <sup>1</sup>	zatajenje srca, palpitacije, tahikardija	aritmija <sup>4</sup>		
<i>Krvožilni poremećaji</i>	hipertenzija <sup>1</sup> (uključujući i pogoršanje hipertenzije)			plućna embolija <sup>4</sup> , navale crvenila <sup>4</sup>	vaskulitis <sup>4</sup>	
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>		rinitis, kašalj, dispneja <sup>1</sup>	bronhospazam <sup>4</sup>	pneumonitis <sup>4</sup>		
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		Mučnina <sup>4</sup> , bol u abdomenu, dijareja, dispepsija, flatulencija, povraćanje <sup>1</sup> , disfagija <sup>1</sup>	konstipacija, gastritis, stomatitis, gastrointestinalna upala (uključujući pogoršanje gastrointestinalne upale), podrigivanje	gastrointestinalna hemoragija <sup>4</sup> , ulceracije na duodenumu, želucu, jednjaku, crijevima i debelom crijevu, perforacija crijeva, ezofagitis, melena, pankreatitis, kolitis <sup>4</sup>		
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>			poremećena funkcija jetre, povišene vrijednosti jetrenih enzima (uključujući povišen AST i ALT)	hepatitis <sup>4</sup>	zatajenje jetre <sup>4</sup> (ponekad sa smrtnim ishodom ili iziskuje transplantaciju jetre), fulminantni hepatitis <sup>4</sup> (ponekad sa	

					smrtnim ishodom), nekroza jetre <sup>4</sup> , kolestaza <sup>4</sup> , kolestatski hepatitis <sup>4</sup> , žutica <sup>4</sup>	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		osip, pruritus (uključujući i generalizirani pruritus)	urtikarija, ekhimoza <sup>4</sup>	angioedem <sup>4</sup> , alopecija, fotoosjetljivost	eksfolijativni dermatitis <sup>4</sup> , multiformni eritem <sup>4</sup> , Stevens-Johnsonov sindrom <sup>4</sup> , toksična epidermalna nekroliza <sup>4</sup> , reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom) <sup>4</sup> , akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) <sup>4</sup> , bulozni dermatitis <sup>4</sup>	
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>		artralgija <sup>4</sup>	grčevi u mišićima (grčevi u nogama)		miozitis <sup>4</sup>	
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>			povišene vrijednosti kreatinina u krvi, povišena ureja u krvi	akutno zatajenje bubrega <sup>4</sup> , hiponatrijemija <sup>4</sup>	tubulointersticijski nefritis <sup>4</sup> , nefrotski sindrom <sup>4</sup> , glomerulonefritis minimalnih lezija <sup>4</sup>	
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>				menstrualni poremećaj <sup>4</sup>		neploidnost u žena (smanjena plodnost u žena) <sup>3</sup>
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		simptomi slični gripi, periferni edem/retencija tekućine	edem lica; bol u prsištu <sup>4</sup>			

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		ozljeda (slučajna ozljeda)				
---	--	----------------------------	--	--	--	--

<sup>1</sup> Nuspojave koje su se pojavile u 2 klinička ispitivanja prevencije polipa u trajanju do 3 godine (ispitivanja APC i PreSAP), u ispitanika liječenih celekoksibom u dozi od 400 mg na dan. Gore navedene nuspojave u ispitivanjima prevencije polipa samo su one nuspojave koje su prethodno prepoznate u post-marketinškom praćenju ili koje su bile češće nego u ispitivanjima artritisa.

<sup>2</sup> Nadalje, sljedeće *prethodno nepoznate* nuspojave javile su se u kliničkim ispitivanjima sprječavanja pojave polipa predstavljajući ispitanike liječene celekoksibom 400 mg dnevno u 2 klinička ispitivanja u trajanju do 3 godine (APC i PreSAP klinička ispitivanja):  
**Često:** angina pectoris, sindrom iritabilnih crijeva, nefrolitijaza, povišena razina kreatinina u krvi, benigna hiperplazija prostate, povećanje tjelesne težine.

**Manje često:** *Helikobacter pylori* infekcija, herpes zoster, erizipel, bronhopneumonija, labirintitis, infekcija gingive, lipom, skotomi staklastog tijela, konjunktivalna hemoragija, duboka venska tromboza, disfonija, hemoroidalno krvarenje, često pražnjenje crijeva, ulceracije u usnoj šupljini, alergijski dermatitis, ganglion, nokturija, vaginalno krvarenje, osjetljivost dojki na dodir, fraktura donjih ekstremiteta, povišena razina natrija u krvi.

<sup>3</sup> Žene koje namjeravaju zatrudnjeti isključene su iz svih ispitivanja, tako da konzultacija baze podataka ispitivanja za učestalost ovog događaja nije razložna.

<sup>4</sup> Učestalosti se temelje na kumulativnoj meta-analizi s objedinjavanjem ispitivanja koja predstavljaju izloženost kod 38 102 bolesnika.

Na osnovi završnih podataka iz APC i PreSAP ispitivanja, dobivenih za bolesnike liječene celekoksibom u dozi od 400 mg na dan u trajanju do 3 godine (podaci iz oba ispitivanja; vidjeti dio 5.1. za rezultate iz pojedinačnih ispitivanja), stopa prekoračenja nad placebom za infarkt miokarda je iznosila 7,6 događaja na 1000 bolesnika (manje često), a stopa prekoračenja za moždani udar (nediferencirane vrste) nije bila veća u odnosu na placebo.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

#### **4.9. Predoziranje**

Nema kliničkih iskustava o predoziranju. Jednokratne doze do 1200 mg i višekratne doze do 1200 mg dvaput na dan primjenjivane su u zdravih ispitanika tijekom devet dana bez klinički značajnih nuspojava. Ukoliko postoji sumnja na predoziranje celekoksibom, potrebno je provesti adekvatne medicinske suportivne mjere (pražnjenje želuca, klinički nadzor i, ukoliko je potrebno, simptomatsko liječenje). Dijaliza uglavnom nije učinkovita metoda eliminacije celekoksiba iz organizma zbog opsežnog vezanja za proteine plazme.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

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

### Mehanizam djelovanja

Celekoksib je oralni, selektivni inhibitor ciklooksigenaze-2 (COX-2) primijenjen unutar raspona terapijskih doza (200-400 mg na dan). U navedenom rasponu doza, u zdravih dobrovoljaca, nije zabilježena statistički značajna inhibicija COX-1 (procijenjena na osnovi *ex vivo* inhibicije stvaranja tromboksana B<sub>2</sub> [TxB<sub>2</sub>]).

### Farmakodinamički učinci

Ciklooksigenaza je enzim odgovoran za sintezu prostaglandina. Identificirana su dva izoformna oblika: COX-1 i COX-2. COX-2 je izoforma enzima za koji je dokazano da ga induciraju upalni podražaji i smatra se glavnim čimbenikom sinteze prostanoidnih medijatora boli, upale i vrućice. COX-2 ima ulogu i u ovulaciji, implantaciji i zatvaranju ductus arteriosusa, regulaciji bubrežne funkcije i u nekim funkcijama središnjega živčanog sustava (indukcija vrućice, percepcija boli i kognitivna funkcija). Također postoji mogućnost da ima ulogu u cijeljenju ulkusa. COX-2 je pronađen u tkivu koje okružuje gastrički ulkus u ljudi, ali njegovo značenje u cijeljenju ulkusa nije utvrđeno.

Razlika u inhibitornom učinku na agregaciju trombocita između nekih nesteroidnih protuupalnih lijekova koji inhibiraju COX-1 i selektivnih COX-2 inhibitora može biti klinički značajna u bolesnika s rizikom od tromboembolijskih događaja. Selektivni COX-2 inhibitori smanjuju stvaranje sistemskoga (a time vjerojatno i endotelnog) prostaciklina, a da pritom ne utječu na tromboksan u trombocitima.

Celekoksib je diaril supstituirani pirazol, po kemijskom sastavu sličan drugim nearilaminskim sulfonamidima (primjerice tiazidima, furosemidu), ali se razlikuje od arilaminskih sulfonamida (primjerice sulfametoksizola i drugih sulfonamidnih antibiotika).

Nakon primjene visokih doza celekoksiba primijećen je učinak na stvaranje TxB<sub>2</sub> ovisno o dozi. Međutim, u zdravih ispitanika, koji su u ispitivanjima s višestrukim doziranjem dobivali 600 mg celekoksiba dvaput na dan (tri puta više od najviše preporučene doze), celekoksib nije djelovao na agregaciju trombocita i vrijeme krvarenja u usporedbi s placebom.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Proveden je veći broj kliničkih ispitivanja koja su potvrdila djelotvornost i sigurnost primjene ovog lijeka u bolesnika s osteoartritisom, reumatoidnim artritisom i ankilozantnim spondilitisom. U ispitivanjima s placebom i aktivnom kontrolnom skupinom, u trajanju do 12 tjedana, celekoksib je evaluiran u liječenju upale i boli u oko 4200 bolesnika s osteoartritisom koljena i kuka. Evaluiran je i u liječenju boli i upale u oko 2100 bolesnika s reumatoidnim artritisom i to u ispitivanjima s placebom i aktivnom kontrolnom skupinom u trajanju do 24 tjedna. Dnevne doze celekoksiba od 200 mg do 400 mg ublažile su bol unutar 24 sata od primjene lijeka. Djelovanje celekoksiba je promatrano i u simptomatskom liječenju ankilozantnog spondilitisa u 896 bolesnika u ispitivanjima s placebom i aktivnom kontrolnom skupinom u trajanju do 12 tjedana. Celekoksib je u dozama od 100 mg dvaput na dan, 200 mg jedanput na dan, 200 mg dvaput na dan i 400 mg jedanput na dan u ovim ispitivanjima značajno ublažio bol i poboljšao opći tijek bolesti i funkciju bolesnika s ankilozantnim spondilitisom.

Provedeno je pet randomiziranih, dvostruko-slijepih kontroliranih ispitivanja, uključujući endoskopiju gornjeg gastrointestinalnog trakta u oko 4500 bolesnika bez početnih ulceracija (celekoksib se primjenjivao u dozama od 50 mg do 400 mg dvaput na dan). U 12 tjedana endoskopskih ispitivanja, u bolesnika liječenih celekoksibom (100-800 mg na dan) zabilježen je značajno manji rizik od pojave gastroduodenalnog ulkusa u usporedbi s naproksenom (1000 mg na dan) i ibuprofenom (2400 mg na dan). U usporedbi s diklofenakom (150 mg na dan) podaci nisu bili dosljedni. U dva ispitivanja, od navedenih dvanaestotjednih ispitivanja, postotak bolesnika s endoskopski utvrđenom gastroduodenalnom ulceracijom nije se značajno razlikovao između placebo skupine te skupine koja je primala celekoksib u dozi od 200 mg dvaput na dan i 400 mg dvaput na dan.

U prospektivnom dugotrajnom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka (u trajanju od 6 do 15 mjeseci, CLASS ispitivanje), 5800 bolesnika s osteoartritisom i 2200 bolesnika s reumatoidnim artritisom primalo je celekoksib 400 mg dvaput na dan (četiri puta više od preporučenih doza za osteoartritis i dva puta više od preporučenih doza za reumatoidni artritis), ibuprofen 800 mg triput na dan ili

diklofenak 75 mg dvaput na dan (oba u terapijskim dozama). 22 % uključenih bolesnika istovremeno je primalo niske doze acetilsalicilatne kiseline ( $\leq 325$  mg/dan), prvenstveno kao kardiovaskularnu profilaksu. Kod primarnog ishoda, komplikacija s ulkusom (koje se definiraju kao gastrointestinalno krvarenje, perforacije ili opstrukcije), celekoksib se nije značajno razlikovao niti od ibuprofena niti od diklofenaka. Ni u skupini s kombiniranim nesteroidnim protuupalnim lijekovima nije bilo statistički značajne razlike kod ulkusa popraćenih komplikacijama (relativni rizik 0,77, 95 % CI 0,41-1,46, na osnovi trajanja cijelog ispitivanja). S obzirom na kombinirani ishod ispitivanja (komplikacije ulkusa i simptomatski ulkus), incidencija je bila značajno niža u skupini koja je primala celekoksib nego u onoj koja je primala nesteroidne protuupalne lijekove, uz relativni rizik od 0,66, 95% CI 0,45-0,97, no ne i pri usporedbi celekoksiba i diklofenaka. Oni bolesnici koji su istodobno uzimali celekoksib i niske doze acetilsalicilatne kiseline, imali su četiri puta veću učestalost pojave komplikacije ulkusa nego oni koji su uzimali samo celekoksib. Incidencija klinički značajnog smanjenja hemoglobina ( $> 2$  g/dl), potvrđena ponovljenim testiranjima, bila je značajno niža u bolesnika koji su uzimali celekoksib nego u onih koji su uzimali nesteroidne protuupalne lijekove (uz relativni rizik od 0,29, 95% CI 0,17-0,48). Značajno niža incidencija ovog događaja tijekom liječenja celekoksibom nije ovisila o uzimanju acetilsalicilatne kiseline.

U prospektivnom randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka, koje je trajalo 24 tjedna i u koje su bili uključeni bolesnici  $\geq 60$  godina te oni s anamnezom gastroduodenalnog ulkusa (isključeni bolesnici koji su uzimali acetilsalicilatnu kiselinu), postotak bolesnika s padom vrijednosti hemoglobina ( $\geq 2$  g/dl) i/ili hematokrita ( $\geq 10$  %), definiranog ili pretpostavljenog gastrointestinalnog porijekla, bio je niži u bolesnika koji su liječeni celekoksibom u dozi od 200 mg dvaput na dan (N = 2238) nego u bolesnika liječenih diklofenakom SR 75 mg dvaput na dan uz omeprazol 20 mg jedanput na dan (N = 2246) (0,2 % vs. 1,1 % za definirano gastrointestinalno porijeklo,  $p = 0,004$ ; 0,4 % vs. 2,4 % za pretpostavljeno gastrointestinalno porijeklo,  $p = 0,0001$ ). Stope klinički manifestiranih gastrointestinalnih komplikacija (poput perforacija, opstrukcija ili hemoragija) bile su vrlo niske i nisu zabilježene razlike između terapijskih skupina (4-5 po skupini).

#### Kardiovaskularna sigurnost – dugotrajna ispitivanja u koja su uključeni bolesnici sa sporadičnim adenomatoznim polipima

Provedena su dva ispitivanja u koja su bili uključeni bolesnici sa sporadičnim adenomatoznim polipima liječeni celekoksibom. To su APC ispitivanje (engl. *Adenoma Prevention with Celecoxib*, prevencija adenoma celekoksibom) i PreSAP ispitivanje (engl. *Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps*, prevencija spontanih adenomatoznih polipa). U APC ispitivanju zabilježen je porast u kompozitnom ishodu kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara koji je bio povezan s dozom celekoksiba, u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, i to tijekom 3 godine liječenja. PreSAP ispitivanje nije pokazalo statistički značajno povećanje rizika za isti kompozitni ishod.

U APC ispitivanju relativni rizici, uspoređeni s placebom, za kompozitni ishod kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara bili su: 3,4 (95% CI 1,4 – 8,5), uz celekoksib 400 mg dvaput na dan i 2,8 (95% CI 1,1- 7,2), uz celekoksib 200 mg dvaput na dan. Kumulativne stope za taj kompozitni ishod tijekom 3 godine bile su 3,0% (20/671 ispitanika), odnosno 2,5% (17/685 ispitanika), u usporedbi sa 0,9% (6/679 ispitanika) za placebo. Povećanje za obje doze celekoksiba u odnosu na placebo odnosilo se uglavnom na povećanu incidenciju infarkta miokarda.

U PreSAP ispitivanju relativni rizik, u usporedbi s placebom, za isti kompozitni ishod bio je 1,2 (95% CI 0,6-2,4), uz celekoksib 400 mg jedanput na dan, u usporedbi s placebom. Kumulativne stope za taj kompozitni ishod tijekom 3 godine bile su 2,3% (21/933 ispitanika), odnosno 1,9% (12/628 ispitanika). Incidencija infarkta miokarda bila je 1,0% (9/933 ispitanika) uz celekoksib 400 mg jedanput na dan i 0,6% (4/628 ispitanika) uz placebo.

Podaci trećeg dugotrajnog ispitivanja ADAPT (engl. *the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial*) nisu pokazali značajno povećanje kardiovaskularnog rizika uz celekoksib 200 mg dvaput na dan u usporedbi s placebom. Relativni rizik uspoređen s placebom za sličan kompozitni ishod (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar) bio je 1,14 (95% CI 0,61-2,12) uz

celekoksib 200 mg dvaput na dan. Incidencija infarkta miokarda bila je 1,1% (8/717 bolesnika) uz celekoksib 200 mg dvaput na dan i 1,2% (13/1070 bolesnika) uz placebo.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Celekoksib se dobro apsorbira te postiže vršnu koncentraciju u plazmi nakon otprilike 2-3 sata. Uzimanje lijeka s jelom (obrokom s visokim udjelom masti) odgađa vrijeme apsorpcije lijeka za otprilike 1 sat te je  $t_{max}$  povećan na otprilike 4 sata, a povećava se i bioraspoloživost lijeka za otprilike 20%.

### Distribucija

Vežanje za proteine plazme je oko 97% pri terapijskim koncentracijama lijeka u plazmi, a lijek se ne veže prvenstveno na eritrocite.

### Biotransformacija

Celekoksib se metabolizira primarno putem citokroma P450 2C9. Tri metabolita, inaktivni kao inhibitori COX-1 ili COX-2, identificirani su u plazmi ljudi kao primarni alkohol, odgovarajuća karboksilna kiselina i njezin glukuronidni konjugat.

Aktivnost citokroma P450 2C9 smanjena je u osoba s genetskim polimorfizmom, kao što su homozigoti za CYP2C9\*3 polimorfizam, što dovodi do smanjene enzimске aktivnosti.

U farmakokinetičkom ispitivanju celekoksiba, primijenjenog u dozi od 200 mg jedanput na dan, u zdravih dobrovoljaca, s genotipom CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3 ili CYP2C9\*3/\*3, medijan  $C_{max}$  celekoksiba bio je oko 4 puta, a  $AUC_{0-24}$  oko 7 puta veći sedmog dana ispitivanja u ispitanika s genotipom CYP2C9\*3/\*3, u odnosu na one drugog genotipa. U tri odvojena ispitivanja jednokratne doze, u koja je uključeno ukupno 5 ispitanika s genotipom CYP2C9\*3/\*3,  $AUC_{0-24}$  jednokratne doze povećan je oko 3 puta u odnosu na ispitanike s normalnim metabolizmom. Procjenjuje se da učestalost homozigotnog \*3/\*3 genotipa u raznim etničkim skupinama iznosi 0,3%-1,0%.

U bolesnika kod kojih se na osnovi prijašnje povijesti/prijašnjeg iskustva s primjenom drugih supstrata CYP2C9 sumnja na slab metabolizam CYP2C9, ili koji su poznati kao slabi metabolizatori CYP2C9, celekoksib je potrebno primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.2.).

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

Koncentracija celekoksiba u plazmi veća je otprilike 100% u starijih žena (> 65 godina).

### Eliminacija

Celekoksib se iz organizma eliminira uglavnom metabolizmom. Manje od 1% doze izlučuje se nepromijenjeno urinom. Interindividualna varijabilnost izloženosti celekoksibu može biti i deseterostruka. Farmakokinetika celekoksiba, primijenjenog u rasponu terapijskih doza, nije ovisna o dozi i vremenu. Poluvrijeme eliminacije je 8-12 sati. Koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se tijekom 5 dana liječenja.

### Oštećenje funkcije jetre

U usporedbi s osobama s normalnom funkcijom jetre, bolesnici s blagim oštećenjem funkcije jetre imali su prosječno povećanje  $C_{max}$  od 53% i  $AUC$  od 26% celekoksiba. Odgovarajuće vrijednosti u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre bile su 41%, odnosno 146%. Metabolički kapacitet u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre bio je u najboljoj korelaciji s njihovim vrijednostima albumina. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (albumin u serumu 25-35g/l) liječenje je potrebno započeti s polovicom preporučene doze. Bolesnici s teškim oštećenjem jetrene funkcije (albumin u serumu <25 g/l) nisu bili obuhvaćeni ispitivanjima i celekoksib je kontraindiciran toj skupini bolesnika.



### Oštećenje funkcije bubrega

Iskustva s celekoksibom pri oštećenju funkcije bubrega su ograničena. Farmakokinetika celekoksiba nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, no vjerojatno nije značajno promijenjena u tih bolesnika. Stoga se preporučuje oprez u liječenju bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Celekoksib je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

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

Kod oralnih doza celekoksiba  $\geq 150$  mg/kg/dan (otprilike dvostruko veća izloženost od izloženosti čovjeka pri dozi od 200 mg dvaput dnevno, izmjereno prema vrijednosti  $AUC_{0-24}$ ) došlo je do povećane incidencije defekta ventrikularnog septuma, što je rijetka nuspojava, kao i do fetalnih promjena kao što su sraštena rebra, sraštene *sternebrae* i deformirane *sternebrae* prilikom liječenja kunića tijekom organogeneze. Zabilježeno je o dozi ovisno povećanje dijafragmalnih hernija kada se štakorima davao celekoksib u oralnim dozama  $\geq 30$  mg/kg/dan (otprilike 6 puta veća izloženost od izloženosti čovjeka na temelju vrijednosti  $AUC_{0-24}$  pri dozi od 200 mg dvaput dnevno) tijekom organogeneze. Ti se učinci očekuju nakon inhibicije sinteze prostaglandina. U štakora je izloženost celekoksibu tijekom ranijeg razvoja embrija rezultirala predimplantacijskim i postimplantacijskim gubicima te smanjenim preživljavanjem embrija/fetusa.

Celekoksib se izlučivao u mlijeko štakorica. U peri- i postnatalnom ispitivanju provedenom u štakora, uočena je toksičnost kod mladunaca.

U dvogodišnjem ispitivanju toksičnosti, zabilježeno je povećanje neadrenalne tromboze u mužjaka štakora koji su primali visoke doze lijeka.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj kapsule:

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat  
natrijev laurilsulfat  
krospovidon (tip B)  
povidon (K30)  
povidon (K90)  
magnezijev stearat

#### Ovojnica kapsule:

želatina  
voda, pročišćena  
titanijev dioksid (E171)

#### Sastav tinte:

šelak  
propilenglikol  
indigo carmine aluminium lake (E132) - *Celixib 100 mg tvrde kapsule*  
željezov oksid, žuti (E172) - *Celixib 200 mg tvrde kapsule*

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

*Al/Al-blister*

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

*PVC/PVDC/Al-blister*

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

*Celixib 100 mg tvrde kapsule i Celixib 200 mg tvrde kapsule:*

10 (1x10) tvrdih kapsula u PVC/PVDC//Al blisteru ili Al/Al blisteru.

20 (2x10) tvrdih kapsula u PVC/PVDC//Al blisteru ili Al/Al blisteru.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PLIVA HRVATSKA d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25

10 000 Zagreb

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

Celixib 100 mg tvrde kapsule: HR-H-412556381

Celixib 200 mg tvrde kapsule: HR-H-840612278

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 05. lipnja 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 04. prosinca 2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Prosinac, 2018.