

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Celecoxib Krka 100 mg kapseli, kova
Celecoxib Krka 200 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg selekoksibia.
Yksi kova kapseli sisältää 200 mg selekoksibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

	100 mg kapseli, kova	200 mg kapseli, kova
laktoosi	24 mg	47 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli)

100 mg: Kapseli on pituudeltaan 15,4 mm–16,2 mm ja siinä on valkoinen runko-osa ja kansi. Kapselit sisältävät valkoisia tai lähes valkoisia rakeita.

200 mg: Kapseli on pituudeltaan 18,9 mm–19,7 mm ja siinä on rusehtavankeltainen runko-osa ja kansi. Kapselit sisältävät valkoisia tai lähes valkoisia rakeita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Celecoxib Krka on tarkoitettu aikuisille oireiden lievitykseen nivelrikon, nivelreuman ja selkärankareuman hoidossa.

Selektiivisen syklo-oksigenaasi 2:n (COX-2:n) estäjän määräämisen tulee perustua arvioon kyseisen potilaan kokonaisriskeistä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Koska selekoksibiin liittyvät sydän- ja verisuoniriskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai altistuminen pitenee, hoidon tulee kestää mahdollisimman lyhyen aikaa ja hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta vuorokausiannosta. Potilaan oireiden lievityksen tarve ja hoitovaste on uudelleenarvioitava ajoittain, etenkin nivelrikkopotilailla (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Nivelrikko

Tavallinen suositeltu vuorokausiannos on **200 mg kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen annokseen**. Joillakin potilailla, joilla oireet eivät lieydy riittävästi, **200 mg kahdesti vuorokaudessa** voi lisätä hoidon tehoa. Jos hoidosta saatava hyöty ei ole lisääntynyt kahden viikon jälkeen, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

Nivelreuma

Suosittelun aloitusannos on **200 mg vuorokaudessa jaettuna kahteen annokseen**. Tarvittaessa annoksen voi myöhemmin **suurentaa 200 mg:aan kahdesti vuorokaudessa**. Jos hoidosta saatava hyöty ei ole lisääntynyt kahden viikon jälkeen, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

Selkärankareuma

Suosittelun vuorokausiannos on **200 mg kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen annokseen**. Joillakin potilailla, joilla oireet eivät lievi riittävästi, **annoksen suurentaminen 400 mg:aan kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen annokseen** voi lisätä hoidon tehoa. Jos hoidosta saatava hyöty ei ole lisääntynyt kahden viikon jälkeen, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

Kaikissa käyttöaiheissa suurin suositeltu vuorokausiannos on 400 mg.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

Kuten nuoremmilla aikuisilla, aloitusannos on 200 mg vuorokaudessa. Tarvittaessa annoksen voi myöhemmin suurentaa 200 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Erityistä varovaisuutta on noudatettava iäkkäillä potilailla, jotka painavat alle 50 kg (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (seerumin albumiini 25–35 g/l) hoito tulee aloittaa puolella suositusannoksesta. Kokemukset tällaisista potilaista rajoittuvat kirroottisiin potilaisiin (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Kokemukset selekoksibin käytöstä lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ovat vähäisiä. Siksi tällaisia potilaita hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Selekoksibia ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsilla.

Hitaat CYP2C9-metaboloijat

Varovaisuutta on noudatettava selekoksibin annossa potilaille, joiden tiedetään tai epäillään olevan hitaita CYP2C9-metaboloijia genotyypimäärityksen tai aiempien tietojen/muihin CYP2C9-substraatteihin liittyvien aiempien kokemusten perusteella, koska tämä ominaisuus suurentaa annoksesta riippuvaisten haittavaikutusten riskiä. Tällaiselle potilaalle on harkittava annosta, joka on puolet pienimmästä suositusannoksesta (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Suun kautta

Kapselit on nieltävä kokonaisuina veden kera.

Celecoxib Krka -kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Tiedossa oleva sulfonamidilyliherkkyys.

Aktiivisessa vaiheessa oleva peptinen haavauma tai maha-suolikanavan verenvuoto.

Potilaat, joilla on ollut astmaa, akuuttia riniittiä, polyyppejä nenässä, angioneuroottista edeemaa, urtikariaa tai muita allergiatyyppejä reaktioita asetyyliisalisylihapon (aspiriinin) tai ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (eli NSAIDien), mukaan lukien COX-2-estäjien, käytön jälkeen.

Raskaus ja raskauden mahdollisuus naisilla, jotka eivät käytä tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.6). Selekoksiibin on todettu aiheuttavan epämuodostumia kahdelle tutkitulle eläinlajille (ks. kohdat 4.6 ja 5.3). Mahdollista raskaudenaikaista riskiä ihmiselle ei tunneta, mutta sitä ei voida poissulkea.

Imetys (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

Vaikea maksan toimintahäiriö (seerumin albumiini < 25 g/l tai Child-Pugh-pisteet \geq 10).

Potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma on arviolta < 30 ml/min.

Tulehduksellinen suolistosairaus.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV).

Todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikutukset maha-suolikanavaan

Selekoksiibilla hoidetuilla potilailla on esiintynyt maha-suolikanavan yläosan komplikaatioita (perforaatioita, haavaumia tai verenvuotoja), joista osa on johtanut kuolemaan. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on suurin riski saada maha-suolikanavan komplikaatio ei-steroidaalisista tulehduskipulääkkeistä: iäkkäät potilaat; potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti jotakin muuta ei-steroidaalista tulehduskipulääkettä tai antitromboottista lääkettä (kuten asetyylisalisyylihappoa) tai glukokortikoideja, potilaat, jotka käyttävät alkoholia tai joilla on anamneesissa jokin maha-suolikanavan sairaus, kuten haavauma tai maha-suolikanavan verenvuoto.

Maha-suolikanavan haittavaikutusten (maha-suolikanavan haavaumat tai muut maha-suolikanavan komplikaatiot) riski suurenee, jos selekoksiibi otetaan samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon kanssa (pieninäkin annoksina).

Kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa ei ole osoitettu merkittävää eroa maha-suolikanavan turvallisuudessa verrattaessa selektiivisten COX-2-estäjien ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmää ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmään (ks. kohta 5.1).

Samanaikainen tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttö

Selekoksiibin ja ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (muut kuin asetyylisalisyylihappo) samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Kardiovaskulaariset (CV) vaikutukset

Kun lumekontrolloidussa pitkäaikaistutkimuksessa hoidettiin sporadisia adenomatoottisia polyyppeja selekoksiibiannostuksilla 200 mg x 2/vrk ja 400 mg x 2/vrk, vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien (pääasiassa sydäninfarktin) määrä lisääntyi verrattuna lumelääkkeeseen (ks. kohta 5.1).

Koska selekoksiibiin liittyvät sydän- ja verisuoniriskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai altistuminen pitenee, hoidon tulee kestää mahdollisimman lyhyen aikaa ja hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta vuorokausiannosta. Tulehduskipulääkkeiden (NSAIDit), mukaan lukien COX-2-selektiiviset estäjät, pitkäaikaiseen käyttöön on liittynyt lisääntynyt sydän- ja verisuoni- sekä tromboottisten haittatapahtumien riski. Kerta-annokseen liittyvän riskin tarkkaa suuruutta ei ole määritetty, eikä sitä minkä pituiseen hoitoon lisääntynyt riski tarkalleen liitty. Potilaan oireiden lievityksen tarve ja hoitovaste on uudelleenarvioitava ajoittain, etenkin nivelrikkopotilailla (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.8 ja 5.1).

Selekoksiibia tulee käyttää vasta perusteellisen harkinnan jälkeen potilaille, joilla on merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä (esim. kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, diabetes mellitus, tupakointi) (ks. kohta 5.1).

COX-2-selektiiviset estäjät eivät korvaa asetyylilisäylyihappoa tromboembolisten sydän- ja verisuonisairauksien estohoidossa, koska niillä ei ole vaikutusta verihituleisiin. Siksi verihituleiden toimintaa estävää hoitoa ei saa lopettaa (ks. kohta 5.1).

Nesteretentio ja edeema

Kuten muidenkin prostaglandiinisynteesiä estävien lääkkeiden käytön yhteydessä selekoksibia käyttävillä potilailla on todettu nesteretentiota ja edeemaa. Tästä johtuen selekoksibin käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydämen vasemman kammion toimintahäiriö tai verenpainetauti, sekä potilailla, joilla on entuudestaan muusta syystä johtuvaa edeemaa, koska prostaglandiinin inhibitio saattaa aiheuttaa munuaisten toiminnan heikkenemistä ja nesteretentiota. Varovaisuus on tarpeen myös diureetteja käyttävien tai muutoin hypovolemialle alttiiden potilaiden hoidossa.

Verenpainetauti

Kaikkien muidenkin ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden tavoin myös selekoksibin käyttö voi aiheuttaa verenpainetaudin ilmenemisen ensimmäistä kertaa tai pahentaa potilaalla jo olevaa verenpainetauti. Kumpikin näistä voi myötävaikuttaa sydän- ja verisuonitapahtumien ilmaantumisen lisääntymiseen. Siksi verenpainetta on seurattava tarkoin selekoksibihoitoa aloitettaessa ja koko hoidon ajan.

Vaikutukset maksan ja munuaisten toimintaan

Heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta ja erityisesti sydämen toimintahäiriöt ovat todennäköisempiä vanhuksilla, ja siksi heitä on seurattava lääketieteellisesti asianmukaisesti.

Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet, myös selekoksibi, voivat olla munuaistoksisia. Selekoksiibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu samankaltaisia munuaisvaikutuksia kuin vertailuaineina käytetyillä ei-steroidaalisilla tulehduskipulääkkeillä. Munuaistoksisuuden riski on suurin niillä potilailla, joilla on heikentynyt munuaistoiminta, sydämen vajaatoiminta, maksan toimintahäiriö, diureetteja, angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjiä, angiotensiini II -reseptorin antagonisteja käyttävillä potilailla ja iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.5). Tällaisia potilaita on seurattava tarkoin selekoksibihoidon aikana.

Selekoksibin käytön yhteydessä on ilmoitettu joitakin vakavia maksareaktioita, kuten fulminantti hepatiitti (joskus kuolemaan johtaneita), maksanekroosi ja maksan vajaatoimintaa (joskus kuolemaan johtaneita tai maksansiirtoa vaatineita). Niissä tapauksissa, joissa ilmoitettiin haitan alkamisajankohta, suurin osa vakavista maksahaitoista kehittyi ensimmäisen kuukauden aikana selekoksibihoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.8).

Jos jonkin edellä kuvatun elinjärjestelmän toiminta heikkenee hoidon aikana, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin ja harkittava selekoksibihoidon lopettamista.

CYP2D6-inhibitio

Selekoksibi estää CYP2D6-entsyymiä. Vaikka se ei ole tämän entsyymin vahva inhibiittori, yksilöllisesti annostitrittavien, CYP2D6:n välityksellä metaboloituvien lääkkeiden annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.5).

Hitaat CYP2C9-metaboloijat

Hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaan tiedetään olevan hidas CYP2C9-metaboloija (ks. kohta 5.2).

Ihoreaktiot ja systeemiset yliherkkyysoireet

Selekoksibin käytön yhteydessä on joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa ilmoitettu vakavia joskus kuolemaan johtaneita, ihoreaktioita, mukaan lukien eksfoliativinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (ks. kohta 4.8). Näiden reaktioiden riski näyttäisi olevan suurimmillaan hoidon alussa: useimmiten reaktio on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Selekoksiibia saavilla potilailla on raportoitu vakavia yliherkkyysoireita (mukaan lukien anafylaksia, angioedeema ja lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita

(DRESS, yliherkkyysoireyhtymä) (ks. kohta 4.8). Vakavien ihoreaktioiden tai yliherkkyysreaktioiden riski voi olla suurentunut potilailla, joilla on aiemmin ilmennyt sulfonamidiallergiaa tai muuta lääkeallergiaa (ks. kohta 4.3). Selekoksimin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä yliherkkyyydestä.

Yleistä

Selekoksimi saattaa peittää kuumeen ja muut tulehduksen merkit.

Käyttö oraalisten antikoagulanttien kanssa

Samanaikaisesti varfariinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu vakavia, joskus kuolemaan johtavia verenvuotoja. Samanaikaisen hoidon yhteydessä on raportoitu pidentynyttä protrombiiniaikaa (INR). Siksi protrombiiniaikaa on seurattava tarkoin potilailla, jotka saavat varfariinin tai kumariinin tyyppisiä oraalisia antikoagulantteja, erityisesti selekoksimihoitoa aloitettaessa tai selekoksimiannosta muutettaessa (ks. kohta 4.5). Antikoagulanttien ja tulehduskipulääkkeiden (NSAID) samanaikainen käyttö saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Varovaisuutta on noudatettava selekoksimin ja varfariinin tai muiden suun kautta otettavien antikoagulanttien, myös uusien antikoagulanttien (esim. apiksabaanin, dabigatranin ja rivaroksabaanin), yhteiskäytössä.

Apuaineet

Celecoxib Krka sisältää laktoosia ja natriumia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Antikoagulantit

Veren hyytymisaktiivisuutta tulee seurata erityisesti parin ensimmäisen päivän ajan selekoksimihoidon aloittamisesta tai selekoksimiannoksen muuttamisesta potilailla, jotka saavat varfariinia tai muita antikoagulantteja, koska tällaisten potilaiden verenvuotokomplikaatioiden riski on suurentunut. Siksi protrombiiniaikaa (INR) on seurattava tarkoin erityisesti parin ensimmäisen päivän aikana selekoksimihoidon aloittamisen tai selekoksimiannoksen muuttamisen jälkeen potilailla, jotka saavat suun kautta otettavia antikoagulantteja (ks. kohta 4.4). Pidentyneeseen protrombiiniaikaan liittyviä verenvuotoja, joista osa on johtanut kuolemaan, on raportoitu etupäässä iäkkäillä potilailla ja samanaikaisesti selekoksimia ja varfariinia saaneilla potilailla.

Verenpainelääkkeet

Tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit) saattavat vähentää verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden, kuten ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin antagonistien, diureettien ja beetasalpaajien, vaikutusta. Kuten ei-steroidaalissa tulehduskipulääkityksessä, myös selekoksimihoidossa akuutin munuaisten vajaatoiminnan (tavallisesti korjaantuva) riski voi suurentua joillakin potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (esim. elimistön kuivumisen, diureettien käytön tai korkean iän vuoksi), silloin kun hoitoon yhdistetään ACE:n estäjä, angiotensiini II -reseptorin antagonisti ja/tai diureetti (ks. kohta 4.4). Siksi varovaisuutta on noudatettava tällaisen yhdistelmän annossa, erityisesti iäkkäille potilaille. Potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaistoiminnan tutkimista on harkittava sekä tällaisen samanaikaisen hoidon aloittamisen jälkeen että ajoittain sen jälkeen.

28 päivän kliinisessä tutkimuksessa, jossa potilaille, joilla oli lisinopriilillä hallinnassa oleva kohonnut verenpaine (luokka I ja II), annettiin selekoksimia 200 mg x 2/vrk: verenpaineen vuorokausirekisteröinnissä keskimääräinen päivittäinen systolinen tai diastolinen verenpaine ei kohonnut kliinisesti merkittävästi lumehoitoon verrattuna. Niistä potilaista, jotka saivat 200 mg x 2/vrk selekoksimia, 48 %:lla ei saavutettu vastetta lisinopriinillä viimeisellä vastaanottokäynnillä (määritelmä: mansetilla mitattu diastolinen verenpaine > 90 mmHg tai mansetilla mitattu diastolisen verenpaineen nousu > 10 % lähtötilanteeseen verrattuna) verrattuna 27 %:iin lumelääkkeellä hoidetuista potilaista; tämä ero oli tilastollisesti merkitsevä.

Siklosporiini ja takrolimuusi

Ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden ja siklosporiinin tai takrolimuusin samanaikainen käyttö saattaa lisätä siklosporiinin ja takrolimuusin munuaistoksisia vaikutuksia. Munuaisten toimintaa tulee seurata, kun selekoksibia ja edellä mainittuja lääkkeitä käytetään yhdessä.

Asetyyლისისყილიჰაპო

Selekoksibia voi käyttää yhdessä pieniannoksen asetyyლისისყილიჰაპო kanssa, mutta sillä ei voi korvata asetyyლისისყილიჰაპო sydän- ja verisuonisairauksien estohoidossa. Kuten muillakin ei-steroidaalisilla tulehduskipulääkkeillä, tutkimuksissa on todettu maha-suolikanavan haavaumien tai muiden maha-suolikanavan komplikaatioiden riskin suurenevan samanaikaisessa selekoksibin ja pieniannoksen asetyyლისისყილიჰაპო annossa verrattuna pelkkään selekoksibihoitoon (ks. kohta 5.1).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Selekoksibin vaikutukset muihin lääkkeisiin

CYP2D6-inhibitio

Selekoksibi estää CYP2D6-entsyymiä. Sellaisten lääkkeiden, jotka ovat tämän entsyymin substraatteja, pitoisuudet plasmassa saattavat nousta samanaikaisen selekoksibihoiton aikana. Lääkkeitä, jotka metaboloituvat CYP2D6:n välityksellä, ovat esimerkiksi masennuslääkkeet (trisykliset masennuslääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät), neuroleptit, rytmihäiriölääkkeet, jne. Yksilöllisesti annostitrittavien CYP2D6:n substraattien annosta saatetaan joutua pienentämään selekoksibihoiton alkaessa tai vastaavasti suurentamaan selekoksibihoiton päättyessä.

Kun selekoksibia annettiin 200 mg kaksi kertaa päivässä samanaikaisesti dekstrometorfaanin ja metoprololin (CYP2D6:n substraattien) kanssa, dekstrometorfaanin pitoisuus plasmassa suureni 2,6-kertaiseksi ja metoprololin 1,5-kertaiseksi. Nämä pitoisuuden nousut johtuvat selekoksibin CYP2D6-inhibitiivisuudesta CYP2D6-substraatin metaboliaan.

CYP2C19-inhibitio

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että selekoksibi saattaa jossain määrin pystyä estämään CYP2C19:n katalysoimaa metaboliaa. Tämän *in vitro* -havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta. CYP2C19-välitteisesti metaboloituvia lääkkeitä ovat esimerkiksi diatsepaami, sitalopraami ja imipramiini.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Yhteisvaikutuksia koskevassa tutkimuksessa selekoksibilla ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden (1 mg noretisteroni/35 mikrog etinyyliestradioli) farmakokinetiikkaan.

Glibenklamidi/tolbutamidi

Selekoksibi ei vaikuta tolbutamidin (CYP2C9-substraatti) tai glibenklamidin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävässä määrin.

Metotreksaatti

Selekoksibilla ei ollut tilastollisesti merkittävää vaikutusta metotreksaatin farmakokinetiikkaan (plasma- tai munuaispuhdistuma) nivelreumapotilailla, jotka saivat metotreksaattia reumanhoitoannoksina. Riittävää seuranta metotreksaattiin liittyvän toksisuuden varalta tulee kuitenkin harkita, jos näitä kahta lääkettä käytetään yhdessä.

Litium

Terveillä tutkimushenkilöillä, jotka saivat samanaikaisesti selekoksibia 200 mg kahdesti päivässä ja litiumia 450 mg kahdesti päivässä, litiumin huippupitoisuus (C_{max}) plasmassa suureni keskimäärin

16 % ja pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala (AUC-arvo) 18 %. Siksi litiumhoitoa saavia potilaita tulee tarkkailla huolellisesti, kun selekoksibihoito aloitetaan tai lopetetaan.

Muiden lääkkeiden vaikutukset selekoksibiin

Hitaat CYP2C9-metaboloijat

Jos henkilö on hidas CYP2C9-metaboloija ja hänellä ilmenee suurentunutta systeemistä altistusta selekoksibille, samanaikainen hoito CYP2C9-estäjillä, kuten flukonatsolilla, voi suurentaa selekoksibialtistusta entisestään. Tällaista yhdistelmähoitoa tulee välttää henkilöillä, joiden tiedetään olevan hitaita CYP2C9-metaboloijia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

CYP2C9:n estäjät ja induktorit

Koska selekoksibi metaboloituu pääasiassa CYP2C9:n välityksellä, suositusannos on puolitettava potilaille, jotka saavat flukonatsolia. Käytettäessä samanaikaisesti selekoksibia 200 mg:n kerta-annoksena ja 200 mg flukonatsolia (potentti CYP2C9-estäjä) kerran päivässä, selekoksibin huippupitoisuus (C_{max}) suureni keskimäärin 60 % ja AUC-arvo 130 %. Samanaikainen CYP2C9:ää indusoivien lääkeaineiden, kuten rifampisiinin, karbamatsepiinin ja barbituraattien, käyttö voi pienentää selekoksibin pitoisuuksia plasmassa.

Ketokonatsoli ja antasidit

Ketokonatsolin tai antasidien ei ole havaittu vaikuttavan selekoksibin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläimillä (rotat ja kanit) tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta, mukaan lukien epämuodostumia (ks. kohdat 4.3 ja 5.3). Prostaglandiinisynteesin esto saattaa vaikuttaa haitallisesti raskauteen. Epidemiologisten tutkimusten mukaan prostaglandiinisynteesin estäjien käyttöön raskauden alkuvaiheessa voi liittyä lisääntynyt keskenmenon vaara. Mahdollisia raskaudenaikaisia riskejä ihmisellä ei tunneta, mutta niitä ei voida poissulkea. Kuten muutkin prostaglandiinisynteesiä estävät lääkeaineet, selekoksibi saattaa aiheuttaa kohdun inertiaa ja valtimotichyeen ennenaikaisen sulkeutumisen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

Toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana tulehduskipulääkkeet (NSAIDit), selekoksibi mukaan lukien, saattavat aiheuttaa sikiöille munuaisten vajaatoimintaa, mikä saattaa johtaa lapsiveden määrän pienenemiseen tai vaikeassa tapauksessa lapsiveden niukkuutta. Tällaisia vaikutuksia voi esiintyä pian hoidon aloittamisen jälkeen ja ne ovat tavallisesti ohimeneviä.

Selekoksibi on vasta-aiheinen raskauden aikana ja naisilla, joilla on raskaaksitulon mahdollisuus (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Jos nainen tulee raskaaksi hoidon aikana, selekoksibihoito on keskeytettävä.

Imetys

Selekoksibi erittyy imettävän rotan maitoon, ja sen pitoisuus maidossa on samaa luokkaa kuin plasmassa. Kun selekoksibia annettiin pienelle joukolla imettäviä naisia, sitä siirtyi äidinmaitoon erittäin vähän. Seleksoksibia käyttävien naisten ei tule imettää.

Hedelmällisyys

Vaikutusmekanismin perusteella tulehduskipulääkkeiden käyttö, mukaan lukien selekoksibi, voi hidastaa tai estää munarakkuloiden irtoamista, mikä on yhdistetty palautuvaan hedelmättömyyteen joillakin naisilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaiden, jotka tuntevat pyörrytystä, huimausta tai uneliaisuutta selekoksibihoiton aikana, ei tule

ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty **taulukossa 1** elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin seuraavista lähteistä saatujen tietojen mukaan:

- Sellaiset raportoidut haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys oli yli 0,01 % ja suurempi kuin lumelääkkeellä nivelrikko- ja nivelreumapotilailla 12:ssa lumelääkkeellä ja/tai vaikuttavalla aineella kontrolloidussa enintään 12-viikkoisessa kliinisessä tutkimuksessa, joissa selekoksibiannos oli 100–800 mg/vrk. Lisätutkimuksissa, joissa käytettiin vertailuaineina epäselektiivisiä ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä, noin 7 400 artriittipotilasta sai selekoksibia enintään 800 mg/vrk. Näistä potilaista noin 2 300 sai hoitoa vähintään 1 vuoden ajan. Näissä lisätutkimuksissa havaitut selekoksibin haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia **taulukossa 1** lueteltujen nivelrikko- ja nivelreumapotilailla todettujen haittavaikutusten kanssa.
- Sellaiset raportoidut haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys ilmoitettiin selekoksibipotilailla (400 mg/vrk) suuremmaksi kuin lumelääkettä saaneilla enintään 3 vuoden polyypin estohoitotutkimuksissa (Adenoma Prevention with Celecoxib [APC] ja Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps [PreSAP]; ks. kohta 5.1 Sydän- ja verisuoniturvallisuus - Pitkäaikaistutkimukset potilailla, joilla oli sporadisia adenomatoottisia polyyppeja).
- Myyntiluvan myöntämisen jälkeen spontaanisti ilmoitetut haittavaikutukset ajanjaksolta, jonka aikana selekoksibihoitoa sai arviolta yli 70 miljoonaa potilasta (annokset, hoidon kesto ja käyttöaiheet vaihtelivat). Vaikka nämä tunnistettiin haittavaikutuksiksi markkinoille tulon jälkeisistä raporteista, esiintymistiheydet määriteltiin tutkimuksista saadun tiedon perusteella. Esiintymistiheydet perustuvat kumulatiiviseen meta-analyysiin, jossa on yhdistetty tutkimustiedot yhteensä 38 102 potilaan altistuksesta.

Seuraava taulukko sisältää yhteenvedon selekoksibin haittavaikutuksista. Haittavaikutukset on ryhmitelty MedDRA-termistön ja esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

- Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Taulukko 1. Selekoksibin kliinisissä tutkimuksissa ja haittavaikutus seurannassa ilmoitetut haittavaikutukset (MedDRA-termit)^{1,2}

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon (myyntiluvan myöntämisen jälkeen ilmoitetut) ³
Infektiot		Sinuiitti, ylähengitystieinfektio, nielutulehdus, virtsatieinfektio				
Veri ja imukudos			Anemia	Leukopenia, trombosytopenia	Pansytopenia ⁴	
Immuuni-		Yliherkkyys			Anafylaktinen	

Järjestelmä					sokki ⁴ , anafylaktinen reaktio ⁴	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Hyperkalemia			
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus	Ahdistus, masennus, väsymys	Sekavuustila, aistiharhat ⁴		
Hermosto		Heitehuimaus, liiallinen lihaskäntäys (hypertonia), päänsärky ⁴	Aivoinfarkti ¹ , tuntoharhat (parestesia), uneliaisuus	Ataksia, dysgeusia	Kallonsisäinen verenvuoto (mukaan lukien kuolemaan johtava kallonsisäinen verenvuoto) ⁴ , aseptinen aivokalvon- tulehdus ⁴ , epilepsia (mukaan lukien epilepsian pahenemi- nen) ⁴ , ageusia ⁴ , anosmia ⁴	
Silmät			Näön sumeneminen, silman sidekalvo- tulehdus ⁴	Silmän verenvuoto ⁴	Verkkokalvo- valtimon tukos ⁴ , verkkokalvo- laskimon tukos ⁴	
Kuulo ja tasapainoelin			Korvien soiminen, kuulon äkillinen heikkene- minen ¹			
Sydän		Sydäninfarkti ¹	Sydämen vajaatoiminta, sydämentyky- tys, takykardia	Rytmihäiriö ⁴		
Verisuonisto	Kohonnut verenpaine ¹ (mukaan lukien verenpaine- taudin pahenemi- nen)			Keuhko- embolia ⁴ , kuumoitus ja punoitus ⁴	Verisuoni- tulehdus ⁴	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Riniitti, yskä, hengenahdistus ¹	Bronkospasmi ⁴	Pneumoniitti ⁴		
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi ⁴ , vatsakipu, ripuli, ruoansulatus- häiriöt,	Ummetus, mahatulehdus, suutulehdus, mahasuolika-	Ruoansulatus- kanavan verenvuoto ⁴ , pohjukaissuoli-		

		ilmavaivat, oksentelu ¹ , nielemishäiriö ¹	navan tulehdus (mukaan lukien mahasuolikanavan tulehduksen paheneminen), röyhtäily	haava, mahahaava, ruokatorvihaava, ohutsuolihaava, paksusuolihaava, suolen puhkeaminen, ruokatorvitulehdus, veriulosteet, haimatulehdus, paksusuolitulehdus ⁴		
Maksa ja sappi			Epänormaali maksan toiminta, maksaentsyymiarvojen nousu (mukaan lukien suurentunut ASAT ja ALAT)	Hepatiitti ⁴	Maksan vajaatoiminta ⁴ (joskus kuolemaan johtava tai maksasiirtoa vaativa), fulminantti hepatiitti ⁴ (joskus kuolemaan johtava), maksanekroosi ⁴ , kolestaattinen hepatiitti ⁴ , keltaisuus ⁴	
Iho ja ihonalainen kudος		Ihottuma, kutina (mukaan lukien yleistynyt kutina)	Nokkosihottuma, mustelmat ⁴	Angioedeema ⁴ , hiustenlähtö, valoherkkyys	Hilseilevä ihotulehdus ⁴ , erythema multiforme ⁴ , Stevens-Johnsonin oireyhtymä ⁴ , toksinen epidermaalinen nekrolyysi ⁴ , lääkeainereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS) ⁴ , akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) ⁴ , rakkulainen dermatiitti ⁴	
Luusto, lihakset ja		Nivelkipu ⁴	Lihaskouristukset		Lihastulehdus ⁴	

sidekudos			(jalkakrampit)			
Munuaiset ja virtsatiet			Suurentunut veren kreatiniini, suurentunut veren ureatyyppi	Akuutti munuaisten vajaatoiminta ⁴ , hyponatremia ⁴	Tubulointersitiaalinen nefriitti ⁴ , nefroottinen oireyhtymä ⁴ , vähämuutosinen glomerulonefriitti ⁴	
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat				Kuukautishäiriö ⁴		Naisten hedelmättömyys (naisten heikentynyt fertiiliteti) ³
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Influenssan kaltainen sairaus, perifeerinen edeema/neste-retentio	Kasvojen edeema, rintakipu ⁴			
Vammat ja myrkytykset		Vamma (loukkaantuminen)				
	¹ Haittavaikutukset, joita ilmeni kahdessa polyypin estohoitoa koskeneessa, enintään 3 vuotta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa (APC ja PreSAP) potilailla, jotka saivat selekoksibia 400 mg/vrk. Taulukossa on lueteltu vain ne polyypin estohoitotutkimuksissa ilmenneet haittavaikutukset, jotka on aiemmin tunnistettu myyntiluvan jälkeisessä haittavaikutusseurannassa tai joita ilmeni enemmän kuin artriittitutkimuksissa.					
	² Lisäksi näissä kahdessa polyypin estohoitoa koskeneessa, enintään 3 vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa (APC ja PreSAP) ilmeni seuraavia <i>aiemmin tuntemattomia</i> haittavaikutuksia potilailla, jotka saivat selekoksibia 400 mg/vrk: Yleiset: angina pectoris, ärtyvän suolen oireyhtymä, munuaiskivitauti, suurentunut veren kreatiniini, hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu, painonnousu. Melko harvinaiset: helikobakteeri-infektio, vyöruusu, ruusu, bronkopneumonia, sisäkorvatulehdus, ieninfektio, lipooma, lasiaiskellujat, silmän sidekalvon verenvuoto, syvä laskimotukos, dysfonia, vuotavat peräpukamat, tiheä ulostaminen, suun haavaumat, allerginen ihotulehdus, ganglioneurooma, yövirtsaisuus, verenvuoto emättimestä, rintojen kosketusarkuus, alaraajan murtuma, suurentunut veren natriumpitoisuus.					
	³ Raskaaksi tuloa yrittävät naiset on suljettu pois kaikista tutkimuksista, joten tämän tapahtuman yleisyyttä ei ole tarkoituksenmukaista arvioida kliiniseen tietokantaan perustuen.					
	⁴ Esiintymistiheydet perustuvat kumulatiiviseen meta-analysiin, jossa on yhdistetty tutkimustiedot yhteensä 38 102 potilaan altistuksesta.					

APC- ja PreSAP-tutkimusten lopullisten tulosten (asiantuntija-arvioitu) mukaan potilailla, jotka saivat 400 mg/vrk selekoksibia enintään 3 vuoden ajan (yhdistetyt tulokset molemmista tutkimuksista; ks. yksittäisten tutkimusten tulokset kohdasta 5.1), ilmeni 1 000 potilasta kohti 7,6 sydäninfarktitaapahtumaa (melko harvinainen haittavaikutus) enemmän kuin lumelääkkeellä; sen sijaan aivohalvauksia (aivohalvaustyyppjeä ei eritelty) ei ilmennyt enempää kuin lumelääkkeelläkään.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kliinistä kokemusta yliannostuksesta ei ole. Terveille tutkimushenkilöille on annettu enimmillään 1 200 mg:n kerta-annoksia ja 1 200 mg kahdesti päivässä 9 päivän ajan ilman kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia.

Hoito

Yliannostusta epäiltäessä tulee antaa asianmukaista tukihoidoa, esimerkiksi tehdä mahahuuhtelu, tarkkailla potilaan tilaa kliinisesti ja aloittaa tarvittaessa oireenmukainen hoito. Dialyysi ei todennäköisesti ole tehokas menetelmä lääkeaineen poistamiseksi, koska selekoksibi sitoutuu suuressa määrin proteiineihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: tulehduskipu- ja reumalääkkeet, koksibit, ATC-koodi: M01AH01.

Vaikutusmekanismi

Selekoksibi on suun kautta otettava selektiivinen syklo-oksigenaasi-2:n (COX-2) estäjä kliinisinä annoksina (200–400 mg päivässä). Tilastollisesti merkitsevää COX-1-estoa (arvioituna *ex vivo* tromboksaani B₂:n [TxB₂] muodostumisen inhibitiolla) ei havaittu käytettäessä ko. annostusta terveillä vapaaehtoisilla.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Prostaglandiinit muodostuvat syklo-oksigenaasin vaikutuksesta. Siitä on tunnistettu kaksi muotoa, COX-1 ja COX-2. COX-2 on entsyymien muoto, joka indusoituu tulehdustekijöiden vaikutuksesta ja jonka oletetaan olevan ensisijaisesti vastuussa kipua, tulehdusta ja kuumetta aiheuttavien prostanooidien synteesistä. COX-2 vaikuttaa myös ovulaatioon, alkion kiinnittymiseen ja valtimotiehyeen sulkeutumiseen, munuaisten toiminnan säätelyyn ja keskushermoston toimintoihin (kuumeen induktio, kipuaistimus ja kognitiiviset toiminnot). Se saattaa myös osallistua haavojen paranemiseen. COX-2 on tunnistettu ihmisellä mahahaavaa ympäröivässä kudoksessa, mutta sen merkitystä haavojen paranemisessa ei ole vahvistettu.

Erolla, joka liittyy verihutaleiden aktiivisuuteen joidenkin COX-1:tä estävien ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden ja COX-2-selektiivisten estäjien välillä, voi olla kliinistä merkitystä potilaille, joilla on tromboembolisten reaktioiden riski. COX-2-estäjät vähentävät systeemisen (ja siten mahdollisesti endoteelisen) prostasykliinin muodostumista vaikuttamatta verihutaleiden tromboksaaniin.

Selekoksibi on diaryylisubstituoitu pyratsoli, kemiallisesti samankaltainen kuin muut nonaryyliamiinisulfonamidit (esim. tiatsidit, furosemidi), mutta erilainen kuin aryliamiinisulfonamidit (esim. sulfametoksatsoli ja muut sulfonamidiantibiootit).

Annoksesta riippuvaista vaikutusta TxB₂:n muodostumiseen on havaittu suurien selekoksibiannosten jälkeen. Kuitenkin terveillä tutkimushenkilöillä tehdyt pienet tutkimukset, joissa annettiin toistuvasti 600 mg kahdesti päivässä (kolminkertainen annos verrattuna suurimpaan suositusannokseen),

selekoksiibilla ei ollut vaikutusta verihutaleiden aggregaatioon eikä verenvuotoaikaan lumelääkkeeseen verrattuna.

Kliininen teho ja turvallisuus

Selekoksiibilla on suoritettu useita kliinisiä tutkimuksia, joissa on vahvistettu sen teho ja turvallisuus nivelrikossa, nivelreumassa ja selkärankareumassa. Selekoksiibia arvioitiin polven ja lonkan nivelrikon aiheuttamien tulehduksen ja kivun hoidossa noin 4 200 potilaalle tehdyissä lumelääkkeellä ja vaikuttavalla aineella kontrolloiduissa tutkimuksissa, jotka kestivät enintään 12 viikkoa. Sitä arvioitiin myös nivelreuman aiheuttaman tulehduksen ja kivun hoidossa noin 2 100 potilaalle tehdyissä lumelääkkeellä ja vaikuttavalla aineella kontrolloiduissa tutkimuksissa, joiden kesto oli enintään 24 viikkoa. Päivittäiset 200 mg–400 mg:n selekoksiibiannokset lievittivät kipua 24 tunnin sisällä annostelusta. Selekoksiibia on arvioitu selkärankareuman oireenmukaisessa hoidossa 896 potilaalla lumelääkkeellä ja vaikuttavalla aineella kontrolloiduissa tutkimuksissa, jotka kestivät pisimmillään 12 viikkoa. Näissä tutkimuksissa käytetyt selekoksiibiannokset 100 mg x 2/vrk, 200 mg x 1/vrk, 200 mg x 2/vrk ja 400 mg x 1/vrk vähensivät merkittävästi selkärankareuman aiheuttamaa kipua ja sairauden kokonaisaktiivisuutta ja paransivat toimintakykyä.

Viiteen satunnaistettuun ja kontrolloituun kaksoissokkotutkimukseen, mukaan lukien tutkimussuunnitelmaan kuuluneeseen maha-suolikanavan yläosan tähytystykseen, osallistui noin 4 500 potilasta, joilla ei ollut lähtötilanteessa haavaumaa (selekoksiibiannokset 50 mg–400 mg kahdesti vuorokaudessa). Kahdentoista viikon tähytystutkimuksissa selekoksiibiin (100–800 mg/vrk) liittyi merkittävästi pienempi maha- ja pohjukaissuolihaavaumien riski kuin naprokseeniin (1 000 mg/vrk) ja ibuprofeeniin (2 400 mg/vrk). Tutkimustulokset olivat epäjohdonmukaisia verrattaessa diklofenaakkiin (150 mg/vrk). Kahdessa näistä 12 viikon tutkimuksista niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla todettiin tähytyksessä maha- tai pohjukaissuolihaavauma, ei eronnut merkittävästi ryhmien välillä, joista yksi sai lumelääkettä, toinen 200 mg selekoksiibia kahdesti vuorokaudessa ja kolmas 400 mg selekoksiibia kahdesti vuorokaudessa.

Prospektiivisessä pitkäaikaisturvallisuutta selvittäneessä tutkimuksessa (kesto 6–15 kk, CLASS-tutkimus) annettiin 5 800 nivelrikkopotilaalle ja 2 200 nivelreumapotilaalle joko 400 mg selekoksiibia kahdesti vuorokaudessa (nelinkertainen annos verrattuna nivelrikon suositusannokseen ja kaksinkertainen verrattuna nivelreuman suositusannokseen), 800 mg ibuprofeenia kolmesti vuorokaudessa tai 75 mg diklofenaakkia kahdesti vuorokaudessa (kahden viimeksi mainitun lääkeaineen annokset terapeuttisia). Tutkimukseen otetuista potilaista 22 % sai samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappoa (≤ 325 mg/vrk), ensisijaisesti sydän- ja verisuonitautien estohoitona. Ensisijaisen päätemuuttujan, eli komplisoituneiden haavaumien (määritelmä: maha-suolikanavan verenvuoto, perforaatio tai tukkeuma), suhteen selekoksiibi ei eronnut merkittävästi pelkästä ibuprofeenista tai pelkästä diklofenaakista. Myöskään yhdistetyssä tulehduskipulääkkeiden (eli NSAIDien) ryhmässä ero komplisoituneissa haavaumissa ei ollut tilastollisesti merkittävä (suhteellinen riski 0,77; 95 %:n luottamusvälillä 0,41–1,46, koko tutkimusajan perusteella). Yhdistetyn päätemuuttujan, eli komplisoituneiden ja oireisten haavaumien, suhteen ilmaantuu oli merkittävästi pienempi selekoksiibiryhmässä kuin tulehduskipulääkkeitä (eli NSAIDeja) saaneessa ryhmässä (suhteellinen riski 0,66; 95 %:n luottamusvälillä 0,45–0,97), mutta ei selekoksiibi- ja diklofenaakkiryhmien välillä. Potilailla, jotka saivat selekoksiibia ja samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappoa, ilmeni komplisoituneita haavaumia 4 kertaa enemmän kuin niillä, jotka saivat pelkkää selekoksiibia. Toistuvissa mittauksissa vahvistettua kliinisesti merkittävää hemoglobiiniarvon pienenemistä (> 20 g/l) ilmeni selekoksiibipotilailla merkittävästi vähemmän kuin tulehduskipulääkkeitä (eli NSAIDeja) saaneilla potilailla (suhteellinen riski 0,29; 95 %:n luottamusvälillä 0,17–0,48). Tätä tapahtumaa ilmeni selekoksiibilla merkittävästi vähemmän riippumatta siitä, saiko potilas samanaikaisesti asetyylisalisyylihappoa vai ei.

Prospektiiviseen, satunnaistettuun, 24 viikkoa kestäneeseen turvallisuustutkimukseen osallistui potilaita, jotka olivat vähintään 60-vuotiaita tai heillä oli aikaisemmin ollut maha-pohjukaissuolihaavaumia (asetyyylisalisyylihapon käyttäjät pois lukien). Tutkimuksessa niiden potilaiden osuus (%), joilla ilmeni oletettavasti tai tunnistetusti maha-suolikanavassa olevan syyn vuoksi hemoglobiini- (≥ 20 g/l) ja/tai hematokriittiarvon (≥ 10 %) pienenemistä, oli pienempi sellaisilla potilailla, jotka saivat 200 mg selekoksiibia x 2/vrk (n = 2 238) verrattuna niihin potilaisiin,

jotka saivat 75 mg hitaasti liukenevaa diklofenaakki-valmistetta x 2/vrk ja 20 mg omepratsolia x 1/vrk (n = 2 246) (0,2 % vs. 1,1 %, p = 0,004 niillä, joilla syyn tunnistettiin olevan mahasuolikanavassa ja 0,4 % vs. 2,4 %, p = 0,0001 niillä, joilla syyn oletettiin olevan mahasuolikanavassa). Kliinisesti ilmeisiä mahasuolikanavan komplikaatioita, kuten perforaatioita, tukkeumia tai verenvuotoa, ilmeni hyvin vähän eikä hoitoryhmien välillä ollut eroja (4–5 per ryhmä).

Sydän- ja verisuoniturvallisuus – pitkäaikaistutkimukset potilailla, joilla oli sporadisia adenomatoottisia polyyppeja

Selekoksibilla on tehty kaksi tutkimusta tutkimushenkilöillä, joilla oli sporadisia adenomatoottisia polyyppeja: APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) ja PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). APC-tutkimuksen kolmivuotinen selekoksibihoito lisäsi yhdistetyn päätetapahtuman (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, sydäninfarkti ja aivohalvaus) (asiantuntija-arvioitu) ilmaantuvuutta annoksen mukaan lumelääkkeeseen verrattuna. PreSAP-tutkimuksessa saman päätetapahtuman riski ei suurentunut tilastollisesti merkitsevästi.

APC-tutkimuksessa yhdistetyn päätetapahtuman (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, sydäninfarkti ja aivohalvaus) (asiantuntija-arvioitu) suhteellinen riski oli lumelääkkeeseen verrattuna 3,4 (95 % CI 1,4–8,5), kun selekoksibiannostus oli 400 mg x 2/vrk, ja 2,8 (95 % CI 1,1–7,2), kun selekoksibiannostus oli 200 mg x 2/vrk. Tämän yhdistetyn päätetapahtuman kumulatiiviset esiintymistiheydet olivat edellä mainituissa selekoksibin annosryhmissä kolmen vuoden ajanjaksolla 3,0 % (20/671 tutkimushenkilöä) ja 2,5 % (17/685 tutkimushenkilöä) verrattuna lumelääkeryhmän 0,9 %:iin (6/679 tutkimushenkilöä). Esiintymistiheyksien suureneminen kummassakin selekoksibin annosryhmässä lumelääkkeeseen verrattuna johtui pääasiassa sydäninfarktin esiintymistiheyden suurenemisesta.

PreSAP-tutkimuksessa tämän saman yhdistetyn päätetapahtuman suhteellinen riski (asiantuntija-arvioitu) oli lumelääkkeeseen verrattuna 1,2 (95 % CI 0,6–2,4), kun selekoksibiannostus oli 400 mg x 1/vrk. Tämän yhdistetyn päätetapahtuman kumulatiiviset esiintymistiheydet olivat kolmen vuoden ajanjaksolla 2,3 % (21/933 tutkimushenkilöä) selekoksibilla ja 1,9 % (12/628 tutkimushenkilöä) lumelääkkeellä. Sydäninfarktin esiintymistiheys (asiantuntija-arvioitu) oli 1,0 % (9/933 tutkimushenkilöä) selekoksibiannostuksella 400 mg x 1/vrk, ja 0,6 % (4/628) lumelääkkeellä.

Kolmannen pitkäaikaistutkimuksen (ADAPT, the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) mukaan 200 mg x 2/vrk selekoksibia ei suurena sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä merkittävästi lumelääkkeeseen verrattuna. Lumelääkkeeseen verrattuna saman päätetapahtuman (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus) suhteellinen riski oli 1,14 (95 % CI 0,61–2,12), kun selekoksibiannostus oli 200 mg x 2/vrk. Sydäninfarktin esiintymistiheys oli 1,1 % (8/717 potilasta), kun selekoksibiannostus oli 200 mg x 2/vrk, ja 1,2 % (13/1 070 potilasta) lumelääkkeellä.

Prospektiivinen satunnaisesti arvio selekoksibin kokonaisturvallisuudesta vs. ibuprofeeni tai naprokseeni (Prospective Randomised Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen, PRECISION)

Kaksoissokkoutetussa PRECISION-tutkimuksessa selvitettiin hoidon sydän- ja verisuoniturvallisuuksia nivelrikossa ja nivelreumassa potilailla, jotka sairastivat tai joilla oli suuri riski sairastua sydän- ja verisuonisairauteen. Tutkimuksessa verrattiin selekoksibia (200–400 mg vuorokaudessa) naprokseeniin (750–1 000 mg vuorokaudessa) ja ibuprofeeniin (1 800–2 400 mg vuorokaudessa). Ensisijainen päätetapahtuma (Antiplatelet Trialists Collaboration, APTC) oli riippumattomasti asiantuntija-arvioitu, yhdistetty päätetapahtuma, joka koostui sydän- ja verisuoniperäisestä kuolemasta (mukaan lukien hemorraginen kuolema), ei-kuolemaan johtaneesta sydäninfarktista ja ei-kuolemaan johtaneesta aivohalvauksesta. Tutkimus suunniteltiin niin, että sillä oli 80 %:n voima vähintään samanarvoisuuden osoittamiseksi hoitojen arvioinnissa. Kaikille potilaille määrättiin avoimesti esomepratsolia (20–40 mg) mahan suojaksi. Potilaat, jotka käyttivät pieniannoksista asetyylisalisyylihappoa, saivat jatkaa tätä hoitoa; lähtötilanteessa lähes puolet potilaista käytti asetyylisalisyylihappoa. Tois- ja kolmoissijaisia päätetapahtumia olivat sydän- ja

verisuonijärjestelmään, maha-suolikanavaan ja munuaisiin liittyneet hoitotulokset. Keskimääräinen annettu selekoksibiannos oli 209 ± 37 mg/vrk, ibuprofeeniannos $2\,045 \pm 246$ mg/vrk ja naprokseeniannos 852 ± 103 mg/vrk.

Selekoksibi täytti ensisijaisen päätetapahtuman kaikki neljä ennalta määritettyä vaatimusta vähintään samanarvoisuuden osoittamiseksi, kun sitä verrattiin joko naprokseeniin tai ibuprofeeniin, ks. taulukko 2.

Muita riippumattomasti asiantuntija-arvioituja tois- ja kolmoissijaisia päätetapahtumia olivat sydän- ja verisuonijärjestelmään, maha-suolikanavaan ja munuaisiin liittyneet hoitotulokset. Lisäksi näiden kolmen lääkkeen vaikutusta verenpaineeseen tutkittiin 4 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa, jossa käytettiin ambulatoorista verenpaineen seuranta (Ambulatory Blood Pressure Monitoring, ABPM).

Taulukko 2. Asiantuntija-arvioidun, yhdistetyn APTC-päätetapahtuman ensisijainen analyysi

Hoitoaikkeen mukainen (intent-to-treat, ITT) analyysi (kuukauden 30 loppuun asti)			
	Selekoksibi 100-200 mg x 2/vrk	Ibuprofeeni 600-800 mg x 3/vrk	Naprokseeni 375-500 mg x 2/vrk
N	8 072	8 040	7 969
Henkilöitä, joilla tapahtumia	188 (2,3 %)	218 (2,7 %)	201 (2,5 %)
Parivertailu	Selekoksibi vs. naprokseeni	Selekoksibi vs. ibuprofeeni	Ibuprofeeni vs. naprokseeni
Riskitiheyksien suhde (95 %n luottamusväli)	0,93 (0,76, 1,13)	0,86 (0,70, 1,04)	1,08 (0,89, 1,31)
Modifioitu hoitoaikkeen mukainen analyysi (mITT, hoidon aikana kuukauden 43 loppuun asti)			
	Selekoksibi 100-200 mg x 2/vrk	Ibuprofeeni 600-800 mg x 3/vrk	Naprokseeni 375-500 mg x 2/vrk
N	8 030	7 990	7 933
Henkilöitä, joilla tapahtumia	134 (1,7 %)	155 (1,9 %)	144 (1,8 %)
Parivertailu	Selekoksibi vs. naprokseeni	Selekoksibi vs. ibuprofeeni	Ibuprofeeni vs. naprokseeni
Riskitiheyksien suhde (95 %n luottamusväli)	0,90 (0,72, 1,14)	0,81 (0,64, 1,02)	1,12 (0,889, 1,40)

Tulokset olivat kaiken kaikkiaan numeerisesti samankaltaisia selekoksibi- ja vertailuryhmissä tois- ja kolmoissijaisien päätetapahtumien osalta, eikä odottamattomia turvallisuuslöydöksiä yleisesti ottaen ollut.

Yhteenveto: PRECISION-tutkimus osoittaa, että pienin hyväksytty selekoksibiannos 100 mg kahdesti vuorokaudessa on sydän- ja verisuonihaittojen suhteen vähintään samanarvoinen ibuprofeenin kanssa annoksella 600–800 mg kolmesti vuorokaudessa tai naprokseenin kanssa annoksella 375–500 mg kahdesti vuorokaudessa. Tulehduskipulääkkeiden (eli NSAIDien), koksibit mukaan lukien, sydän- ja verisuoniriskit riippuvat annoksesta; siksi selekoksibiannoksella 200 mg vuorokaudessa saadut tulokset yhdistetyn sydän- ja verisuoniperäisen päätetapahtuman suhteen eivät ole ekstrapoloitavissa annostusohjelmiin, joissa käytetään suurempia selekoksibiannoksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Selekoksibi imeytyy hyvin ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan noin 2–3 tunnin kuluttua. Ruoka (runsasrasvainen ateria) aiheuttaa noin yhden tunnin viiveen selekoksibin imeytymisessä, mikä johtaa noin 4 tunnin T_{max} -aikaan ja suurentaa hyötyosuutta noin 20 %.

Terveillä aikuisilla vapaaehtoisilla systeeminen kokonaisaltistus (AUC) selekoksibille oli samanlainen, kun selekoksibi annettiin ehjänä kapselina tai kun kapselin sisältö oli sekoitettu omenasoseeseen. C_{max} -, T_{max} - tai $T_{1/2}$ -arvot eivät muuttuneet merkittävästi sen jälkeen, kun kapselin sisältö annettiin omenasoseessa.

Jakautuminen

Selekoksibi sitoutuu terapeuttisina plasmapitoisuuksina noin 97-prosenttisesti plasmaproteiineihin, eikä se sitoudu ensisijaisesti veren punasoluihin.

Biotransformaatio

Selekoksibi metaboloituu ensisijaisesti sytokromi P450 2C9:n välityksellä. Ihmisen plasmasta on tunnistettu kolme metaboliittia, jotka ovat inaktiivisia COX-1:n tai COX-2:n estäjinä: primäärinen alkoholi, vastaava karboksyylihappo ja sen glukuronidikonjugaatti.

Sytokromi P450 2C9 -aktiivisuus on vähäisempää yksilöillä, joilla on entsyymiaktiiviteetin vähenemistä aiheuttava geneettinen polymorfismi (esim. henkilöt, jotka ovat homotsygoottisia CYP2C9*3-polymorfismin suhteen).

Farmakokineettisessä tutkimuksessa annettiin 200 mg x 1/vrk selekoksibia terveille vapaaehtoisille, joiden genotyyppi oli todettu CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 tai CYP2C9*3/*3: muihin genotyypeihin verrattuna selekoksibin mediaani C_{max} -arvo oli noin nelinkertainen ja AUC_{0-24} noin seitsenkertainen päivänä 7 tutkimushenkilöillä, joiden genotyyppi oli CYP2C9*3/*3. Kolmessa erillisessä kerta-annostutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 5 tutkimushenkilöä, joiden genotyyppi oli CYP2C9*3/*3, kerta-annoksen AUC_{0-24} -arvo noin kolminkertaistui verrattuna normaalisti metaboloiviin tutkimushenkilöihin. Homotsygoottisen *3/*3-genotyypin esiintymistiheys eri etnisissä ryhmissä on arviolta 0,3–1,0 %.

Varovaisuutta on noudatettava sellaisten potilaiden selekoksibihoidossa, joiden tiedetään tai epäillään olevan hitaita CYP2C9-metaboloijia aiempien tietojen tai muista CYP2C9-substraateista saatujen aiempien kokemusten perusteella (ks. kohta 4.2).

Selekoksibin farmakokineettisissä parametreissa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja iäkkäiden afroamerikkalaisten ja valkohoisten välillä.

Iäkkäillä naisilla (yli 65-vuotiaat) selekoksibin pitoisuus plasmassa on lisääntynyt noin 100 %:lla.

Eliminaatio

Selekoksibi eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla. Alle 1 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Selekoksiibialtistuksessa vaihtelu eri henkilöiden välillä on noin 10-kertainen. Selekoksiibin farmakokinetiikka on annoksesta ja ajasta riippumaton terapeuttisella annosvälillä. Eliminaation puoliintumisaika on 8–12 tuntia. Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan viidessä hoitopäivässä.

Munuaisten vajaatoiminta

Selekoksiibin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vain vähän kokemusta. Selekoksiibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mutta sen ei odoteta muuttuvan merkittävästi. Hoidettaessa munuaisten vajaatoimintapotilaita on noudatettava varovaisuutta. Vaikea munuaisten vajaatoiminta on käytön vasta-aihe.

Maksan vajaatoiminta

Verrattaessa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita tutkimushenkilöihin, joilla maksan toiminta oli normaali, ensin mainituilla plasman selekoksiibin huippupitoisuus lisääntyi keskimäärin 53 % ja AUC 26 %. Vastaavat arvot keskivaiketta maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla olivat

41 % ja 146 %. Lievää tai keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavilla potilailla metabolinen kapasiteetti oli parhaiten verrannollinen heidän albumiiniarvoihinsa. Hoito tulee aloittaa puolikkaalla suositusannoksesta potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (seerumin albumiini 25–35 g/l). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (seerumin albumiini < 25 g/l) sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia, ja selekoksibi on vasta-aiheinen tälle potilasryhmälle.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisiin toistetun annoksen myrkyllisyys-, mutageenisuus- tai karsinogeenisuustutkimuksiin perustuen ei-kliinisissä turvallisuustiedoissa ei havaittu muuta erityistä vaaraa ihmisille kuin mitä tämän valmisteyhteenvedon kohdissa 4.4, 4.6 ja 5.1 on esitetty.

Selekoksibi annettuna suun kautta annoksena ≥ 150 mg/kg/päivä (noin kaksi kertaa ihmisen altistuminen annoksella 200 mg kahdesti päivässä mitattuna AUC_{0-24} -arvolla) aiheutti harvinaisena haittavaikutuksena lisääntynyttä kammioväliseinäaukon esiintymistä ja sikiövaurioita, kuten yhteenkasvaneita kylkiluita, yhteenkasvaneita ja epämuodostuneita rintalastoja, kun kaneja hoidettiin koko organogeneesin ajan. Palleatyrän annosriippuvaista lisääntymistä havaittiin rotilla, joille annettiin selekoksibia suun kautta ≥ 30 mg/kg/päivä (noin kuusi kertaa ihmisen altistuminen annoksella 200 mg kahdesti päivässä mitattuna AUC_{0-24} -arvolla) koko organogeneesin ajan. Nämä vaikutukset ovat odotettavissa prostaglandiinisynteesin eston jälkeen. Rotilla selekoksibialtistus varhaisalkiovaiheessa johti alkiokuolemiin sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen ja vähentyneeseen alkion/sikiön henkiinjäämiseen.

Selekoksibi erittyi rotan maitoon. Rotilla tehdyssä peri-/postnataalisessa tutkimuksessa havaittiin toksisia vaikutuksia poikasissa.

Kahden vuoden toksisuustutkimuksissa havaittiin, että suuret annokset lisäsivät urosrotilla trombooseja muualla kuin lisämunuaislaskimossa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

100 mg kapseli, kova

Kapselin ydin:

laktoosimonohydraatti

povidoni K30

kroskarmelloosinatrium

natriumlauryylisulfaatti

magnesiumstearaatti (E470b)

Kapselin kuori:

liivate

titaanidioksidi (E171)

200 mg kapseli, kova

Kapselin ydin:

laktoosimonohydraatti

povidoni K30

kroskarmelloosinatrium

natriumlauryylisulfaatti

magnesiumstearaatti (E470b)

Kapselin kuori:

liivate

titaanidioksidi (E171)

keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Celecoxib Krka 100 mg ja 200 mg kovat kapselit:
Läpipainopakkaus (PVC/alumiini): 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 ja 100 kovaa kapselia kotelossa.

Kaikkia pakkaus koot ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr: 31197 (100 mg)

MTnr: 31198 (200 mg)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 13.12.2013

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 07.11.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.01.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Celecoxib Krka 100 mg kapslar, hårda
Celecoxib Krka 200 mg kapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 100 mg celecoxib.
Varje hård kapsel innehåller 200 mg celecoxib.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

	100 mg kapslar, hårda	200 mg kapslar, hårda
Laktos	24 mg	47 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård (kapsel)

100 mg: Varje kapsel är vit, längd 15,4 mm - 16,2 mm; kapslarna innehåller vitt eller nästan vitt granulat.

200 mg: Varje kapsel är brungul, längd 18,9 mm - 19,7 mm; kapslarna innehåller vitt eller nästan vitt granulat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Celecoxib Krka är avsedd för vuxna för symptomlindring vid behandling av artros, reumatoid artrit och pelvospondylit.

Beslut om att förskriva en selektiv cyklooxygenas-2-(COX-2)-hämmare ska baseras på en individuell bedömning av patientens samtliga riskfaktorer (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Eftersom de kardiovaskulära riskerna med celecoxib kan öka med dos och behandlingstid, bör kortast möjliga behandlingstid eftersträvas och lägsta effektiva dygnsdos användas. Patientens behov av symptomlindring bör, liksom terapivaret, utvärderas regelbundet, speciellt hos patienter med artros (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.8 och 5.1).

Artros

Vanlig rekommenderad dygnsdos är **200 mg en gång dagligen. Denna dos kan också delas upp på två doseringstillfällen.** Hos patienter som inte får tillräcklig symptomlindring kan en **högre dos på 200 mg 2 gånger dagligen** öka effekten. Om ingen ökad effekt uppnås efter två veckors behandling bör andra behandlingsalternativ övervägas.

Reumatoid artrit

Rekommenderad initial dygnsdos är **200 mg uppdelat på två doseringstillfällen**. Vid behov kan dosen senare **ökas till 200 mg två gånger dagligen**. Om ingen ökad effekt uppnås efter två veckors behandling bör andra behandlingsalternativ övervägas.

Pelvospondylit

Den rekommenderade dygnsdosen är **200 mg en gång dagligen eller uppdelat på två doseringstillfällen**. Hos patienter som inte får tillräcklig symptomlindring kan **en dos på 400 mg en gång dagligen eller uppdelat på två doseringstillfällen** öka effekten. Om ingen ökad effekt uppnås efter två veckors behandling bör andra behandlingsalternativ övervägas.

Maximal rekommenderad dygnsdos är 400 mg för alla indikationer.

Särskilda populationer

Äldre

Liksom hos yngre vuxna bör behandlingen påbörjas med 200 mg/dygn. Dosen kan senare, vid behov, ökas till 200 mg två gånger/dygn. Särskild försiktighet bör iakttas vid behandling av äldre patienter som väger mindre än 50 kg (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Behandling bör påbörjas med halva rekommenderade dosen hos patienter med konstaterad, måttligt nedsatt leverfunktion med serumalbumin 25-35 g/l. Erfarenheten är begränsad till patienter med cirros (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Erfarenhet med celecoxib hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion är begränsad, därför bör dessa patienter behandlas med försiktighet (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Celecoxib är inte indicerat för användning till barn.

Långsamma CYP2C9-metaboliserare

Celecoxib ska användas med försiktighet till patienter som är eller misstänks vara långsamma CYP2C9-metaboliserare baserat på genotypning eller anamnes/tidigare erfarenhet av andra CYP2C9 substrat eftersom risken för dosberoende biverkningar är ökad. Överväg att sänka dosen till halva den lägsta rekommenderade dosen (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Oral användning

Kapslarna ska sväljas hela med ett glas vatten.
Celecoxib Krka kan tas med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Känd sulfonamid-överkänslighet.

Aktivt ulcus eller pågående gastrointestinal blödning.

Patienter som fått symptom på astma, akut rinit, näspolyper, angioneurotiskt ödem, urtikaria eller annan typ av allergisk reaktion vid intag av acetylsalicylsyra (aspirin) eller andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive COX-2-hämmare.

Graviditet och kvinnor som kan bli gravida såvida inte fullgod antikonception används (se avsnitt 4.6). Celecoxib har orsakat missbildningar hos två djurslag som studerats (se avsnitt 4.6 och 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd, men kan inte uteslutas.

Amning (se avsnitt 4.6 och 5.3).

Svår leverfunktionsnedsättning (serumalbumin < 25 g/l eller Child-Pugh-skala ≥ 10).

Patienter med beräknat kreatininclearance < 30 ml/min.

Inflammatorisk tarmsjukdom.

Kronisk hjärtsvikt (NYHA II-IV).

Etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer kärlsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom.

4.4 Varningar och försiktighet

Gastrointestinala effekter

Övre och nedre gastrointestinala komplikationer [perforationer, ulcus eller blödningar (PUB)], vissa med fatal utgång, har förekommit hos patienter som behandlats med celecoxib. Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med stor risk att utveckla gastrointestinala komplikationer av NSAID: äldre, patienter som samtidigt använder andra NSAID eller trombocytaggregationshämmande läkemedel (t.ex. acetylsalicylsyra) eller glukokortikoider, patienter som använder alkohol och patienter med gastrointestinala sjukdomar såsom ulcerationer och gastrointestinal blödning i anamnesen.

Risken för gastrointestinala biverkningar (gastrointestinala ulcerationer eller andra gastrointestinala komplikationer) ökar ytterligare när celecoxib tas tillsammans med acetylsalicylsyra (även vid låga doser).

Kliniska långtidsstudier har inte visat någon signifikant skillnad i gastrointestinal säkerhet mellan selektiva COX-2-hämmare + acetylsalicylsyra jämfört med NSAID + acetylsalicylsyra (se avsnitt 5.1).

Samtidig användning av NSAID

Samtidig användning av celecoxib och ett NSAID (annat än acetylsalicylsyra) ska undvikas.

Kardiovaskulära effekter

Ett ökat antal allvarliga kardiovaskulära händelser, främst hjärtinfarkt, sågs i en placebokontrollerad långtidsstudie på patienter med sporadisk adenomatös polypos. Patienterna behandlades med celecoxib 200 mg 2 gånger/dygn eller 400 mg 2 gånger/dygn, jämfört med placebo (se avsnitt 5.1).

Eftersom den kardiovaskulära risken med celecoxib kan öka med dosen och behandlingstiden, bör kortast möjliga behandlingstid eftersträvas och lägsta effektiva dygnsdos användas. NSAID, inklusive selektiva COX-2-hämmare, har vid långtidsanvändning förknippats med ökad risk för kardiovaskulära och trombotiska händelser. Den exakta risknivån vid en enkeldos har inte fastställts, inte heller den exakta behandlingslängden som kan ge en ökad risk. Patientens behov av symptomlindring bör, liksom terapivaret, utvärderas regelbundet, särskilt hos artrospatienter (se avsnitt 4.2, 4.3, 4.8 och 5.1).

Patienter med betydande riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t ex hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) bör endast behandlas med celecoxib efter noggrant övervägande (se avsnitt 5.1).

Selektiva COX-2-hämmare kan inte ersätta acetylsalicylsyra som profylax mot kardiovaskulära tromboemboliska sjukdomar, då de saknar trombocyttaggregationshämmande effekt. Trombocyttaggregationshämmande behandling skall därför inte avbrytas (se avsnitt 5.1).

Vätskeretention och ödem

I likhet med andra läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen, har vätskeretention och ödem observerats hos patienter som tagit celecoxib. Därför bör celecoxib användas med försiktighet till patienter med hjärtsvikt, vänsterkammardysfunktion eller hypertoni i anamnesen eller till patienter med ödem av annan orsak, då prostaglandinhämning kan resultera i försämrad njurfunktion och vätskeretention. Försiktighet krävs även beträffande patienter som behandlas med diuretika eller som löper risk för hypovolemi.

Hypertoni

Liksom för alla NSAID-preparat kan celecoxib utlösa hypertoni eller förvärra existerande hypertoni, vilket i båda fallen kan bidra till den ökade incidensen av kardiovaskulära händelser. Blodtrycket ska därför kontrolleras noga i samband med insättning av behandling med celecoxib och under hela behandlingsperioden.

Effekter på lever och njurar

Nedsatt njur- eller leverfunktion och speciellt nedsatt hjärtfunktion är vanligare hos äldre patienter. Lämpliga medicinska kontroller bör därför utföras.

NSAIDs, inklusive celecoxib kan orsaka njurskada. Kliniska studier med celecoxib har visat njurpåverkan, liknande den som iakttagits med jämförda NSAID. Patienter med störst risk för njurskada är de med försämrad njurfunktion, hjärtsvikt, leverdysfunktion, de som tar diuretika, hämmare av angiotensinkonverterande enzym (ACE-hämmare), angiotensin-II-receptor-antagonister samt äldre patienter (se avsnitt 4.5). Dessa patienter ska kontrolleras noggrant under behandlingen med celecoxib.

Några fall av allvarliga leverreaktioner, inklusive fulminant hepatit (vissa med fatal utgång), levernekros och leversvikt (vissa med fatal utgång eller som krävt levertransplantation) har rapporterats i samband med användning av celecoxib. I de fall då tid för symtomdebut rapporterats, sågs de flesta allvarliga leverreaktionerna inom en månad från påbörjad behandling med celecoxib (se avsnitt 4.8).

Om patientens tillstånd försämras under pågående behandling med avseende på ovan nämnda händelser, skall lämpliga åtgärder vidtas och avbrytande av behandling med celecoxib bör övervägas.

CYP2D6-hämning

Celecoxib hämmar CYP2D6. Även om det inte är en stark hämmare av detta enzym kan dosreduktion vara nödvändig för individuellt dositerade läkemedel som metaboliseras av CYP2D6 (se avsnitt 4.5).

Långsamma CYP2C9-metaboliserare

Kända långsamma metaboliserare avseende CYP2C9 ska behandlas med försiktighet (se avsnitt 5.2).

Hud- och systemiska överkänslighetsreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, vissa med fatal utgång, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av celecoxib (se avsnitt 4.8). Risken för dessa reaktioner förefaller vara störst i början av behandlingen. Reaktionerna debuterar i de flesta fall under den första behandlingsmånaden. Allvarliga överkänslighetsreaktioner (inkluderande anafylaxi, angioödem och läkemedelsutlösta utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), eller överkänslighetssyndrom) har rapporterats hos patienter som behandlats med celecoxib (se avsnitt 4.8). Patienter som tidigare uppvisat sulfonamidallergi eller annan läkemedelsallergi kan löpa större risk att drabbas av allvarliga hudreaktioner eller överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.3). Behandling med celecoxib bör avbrytas vid första tecken på uppkomst av hudutslag, slemhinneskada eller något annat tecken på överkänslighet.

Allmänt

Celecoxib kan dölja feber och andra tecken på inflammation.

Användning med orala antikoagulantia

Allvarliga blödningar, några av dem fatala, har rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats med warfarin. Förlängd protrombintid (INR) har rapporterats vid samtidig behandling. Därför ska denna övervakas noga hos patienter som får warfarin/orala antikoagulantia av kumarintyp, särskilt när behandling med celecoxib påbörjas eller dosen av celecoxib ändras (se avsnitt 4.5). Samtidig användning av NSAID och antikoagulantia kan öka blödningsrisken. Försiktighet ska iakttas när celecoxib kombineras med warfarin eller andra orala antikoagulantia, inklusive nya antikoagulantia (t.ex. apixaban, dabigatran och rivaroxaban).

Hjälpämnen

Celecoxib Krka innehåller laktos och natrium.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos-malabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Antikoagulantia

Koagulationsparametrar bör följas hos patienter som behandlas med warfarin eller andra antikoagulantia, speciellt de första dagarna efter insättandet eller vid förändrad dosering av celecoxib, eftersom dessa patienter löper ökad risk för blödningskomplikationer. Patienter som tar orala antikoagulantia ska därför följas noga med avseende på protrombintid, INR, särskilt de första dagarna efter insättandet eller vid förändrad dosering av celecoxib (se avsnitt 4.4). Fall av blödning, vissa med fatal utgång, har rapporterats i samband med en ökning av protrombintiden, framför allt hos äldre patienter som erhållit celecoxib samtidigt med warfarin.

Antihypertensiva läkemedel

NSAID kan reducera effekten av antihypertensiva läkemedel, inklusive ACE-hämmare, angiotensin-II-receptor-antagonister, diuretika och betablockerare. Risken för akut njurinsufficiens som vanligtvis är reversibel, kan öka hos en del patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrerade patienter, patienter som står på diuretika eller äldre) när ACE-hämmare, angiotensin-II-receptor-antagonister och/eller diuretika kombineras med NSAID, inklusive celecoxib (se avsnitt 4.4). Kombinationen bör därför användas med försiktighet, särskilt till äldre. Patienten bör vara tillräckligt hydrerad. Kontroll av njurfunktionen bör övervägas efter påbörjad kombinerad behandling, samt regelbundet därefter.

I en klinisk prövning under 28 dagar på patienter med lisinopril-kontrollerad hypertension (grad 1 samt grad 2), resulterade administrering av celecoxib 200 mg två gånger dagligen inte i någon klinisk signifikant ökning av dygnsmedelvärde av det systoliska eller det diastoliska blodtrycket, jämfört med placebo under en 24 timmars ambulatorisk blodtrycksmonitorering. 48 % av patienterna som behandlats med celecoxib 200 mg två gånger dagligen ansågs inte svara på behandlingen med lisinopril vid det avslutande besöket för studien (definierat som antingen diastoliskt blodtryck > 90 mmHg mätt med manschett eller diastolisk blodtrycksökning > 10 % jämfört med blodtryck vid baslinjen mätt med manschett), jämfört med 27 % av patienterna behandlade med placebo. Denna skillnad var statistiskt signifikant.

Ciklosporin och takrolimus

Samtidig administrering av NSAID och ciklosporin eller takrolimus kan eventuellt öka den nefrotoxiska effekten av ciklosporin respektive takrolimus. Njurfunktionen bör övervakas när celecoxib och något av dessa läkemedel kombineras.

Acetylsalicylsyra

Celecoxib kan användas tillsammans med låg dos acetylsalicylsyra men är inget substitut för acetylsalicylsyra som hjärt/kärl-profylax. Liksom för andra NSAID visar studier en ökad risk för

gastrointestina sår eller andra gastrointestina komplikationer vid samtidig behandling med acetylsalicylsyra i lågdos jämfört med behandling med enbart celecoxib (se avsnitt 5.1).

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av celecoxib på andra läkemedel

CYP2D6-hämning

Celecoxib hämmar CYP2D6. Plasmakoncentrationen av läkemedel som är substrat för detta enzym kan öka vid samtidig användning av celecoxib. Exempel på läkemedel som metaboliseras av CYP2D6 är antidepressiva (tricykliska och SSRI), neuroleptika, antiarytmika etc. Dosen av individuellt dositerade CYP2D6-substrat kan behöva reduceras när behandling med celecoxib påbörjas, eller ökas om behandling med celecoxib avslutas.

Samtidig administrering av celecoxib 200 mg två gånger dagligen resulterade i 2,6-faldiga och 1,5-faldiga ökning av plasmakoncentrationerna av dextrometorfan respektive metoprolol (CYP2D6-substrat). Dessa ökning beror på celecoxibs hämmande effekt på metabolismen av CYP2D6-substrat.

CYP2C19-hämning

In vitro-studier har visat en viss förmåga hos celecoxib att hämma CYP2C19-katalyserad metabolism. Den kliniska relevansen av detta *in vitro*-fynd är inte känd. Exempel på läkemedel som metaboliseras av CYP2C19 är diazepam, citalopram och imipramin.

Orala preventivmedel

Resultat från en interaktionsstudie visar att celecoxib saknar kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken av orala antikonceptionsmedel (1 mg noretisteron/35 mikrogram etinylestradiol).

Glibenklamid/tolbutamid

Celecoxib har ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken av tolbutamid (CYP2C9-substrat) eller glibenklamid.

Metotrexat

Hos patienter med reumatoid artrit har celecoxib ingen statistiskt signifikant effekt på farmakokinetiken (plasma- eller njurclearance) av metotrexat (i reumatologiska doser). Emellertid bör adekvat övervakning övervägas beträffande metotrexatrelaterad toxicitet vid kombination av dessa två läkemedel.

Litium

Samtidig administrering med celecoxib 200 mg 2 gånger dagligen och litium 450 mg 2 gånger dagligen till friska frivilliga, resulterade i en genomsnittlig ökning av C_{max} på 16 % och area under kurvan (AUC) på 18 % för litium. Patienter som behandlas med litium bör därför kontrolleras noggrant vid insättande eller utsättande av celecoxib.

Effekter av andra läkemedel på celecoxib

Långsamma CYP2C9-metaboliserare

Hos individer som är långsamma CYP2C9-metaboliserare och som uppvisar ökad systemisk exponering av celecoxib kan samtidig administrering av CYP2C9-hämmare som flukonazol leda till ytterligare ökad exponering av celecoxib. Sådana kombinationer ska undvikas till kända långsamma CYP2C9-metaboliserare (se avsnitt 4.2 och 5.2).

CYP2C9-hämmare och -inducerare

Eftersom celecoxib i huvudsak metaboliseras via CYP2C9 bör halva rekommenderade dosen användas till patienter som behandlas med flukonazol. Samtidig användning av celecoxib 200 mg som en engångsdos och 200 mg en gång dagligen av flukonazol, en potent CYP2C9-hämmare, resulterade i en genomsnittlig ökning av celecoxibs C_{max} med 60 % och AUC med 130 %. Samtidig användning av

CYP2C9-inducerare såsom rifampicin, karbamazepin eller barbiturater kan reducera plasmakoncentrationen av celecoxib.

Ketokonazol och antacida

Ketokonazol eller antacida har ej setts påverka farmakokinetiken för celecoxib.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier (råtta och kanin) har visat reproduktionstoxicitet, inklusive missbildningar (se avsnitt 4.3 och 5.3). Hämmning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten negativt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för spontan abort efter användning av prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den potentiella risken för människa är okänd men kan inte uteslutas. I likhet med andra läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen kan celecoxib hämma uteruskontraktioner och orsaka för tidig slutning av ductus arteriosus under den sista trimestern.

NSAID inklusive celecoxib som används under andra eller tredje trimestern av graviditeten kan orsaka nedsatt njurfunktion hos foster, vilket kan resultera i en minskning av fostervattensvolymen eller oligohydramnios i svåra fall. Sådana effekter kan uppstå strax efter behandlingsstart och är vanligen reversibla.

Celecoxib är kontraindicerat vid graviditet och till kvinnor som kan bli gravida (se avsnitt 4.3 och 4.4). Om en kvinna blir gravid under behandling skall celecoxib sättas ut.

Amning

Celecoxib utsöndras i mjölken hos digivande råttor i koncentrationer motsvarande de i plasma. Administrering av celecoxib till ett begränsat antal ammande kvinnor har påvisat en mycket låg överföring av celecoxib till bröstmjolk. Kvinnor som tar celecoxib bör inte amma.

Fertilitet

Baserat på verknings sättet kan användningen av NSAID-preparat, inklusive celecoxib, fördröja eller förhindra bristning av äggblåsorna, vilket har förknippats med övergående infertilitet hos vissa kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som upplever yrsel, svindel eller dåsighet under behandling med celecoxib bör avstå från att köra bil eller handha maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är listade enligt systemorganklass och efter frekvens i **Tabell 1**, och återspeglar data från följande källor:

- Biverkningar rapporterade av patienter med artros och av patienter med reumatoid artrit med en incidens över 0,01 % och med en högre incidens än rapporterade biverkningar för placebo i 12 studier med placebo och/eller med aktiv kontroll i upp till 12 veckor med dagliga celecoxibdoser från 100 mg till 800 mg. I ytterligare studier med icke-selektiva NSAIDs som jämförelse har ca 7 400 patienter med artrit behandlats med celecoxib i dagliga doser upp till 800 mg varav ca 2 300 patienter har behandlats under 1 år eller längre. Biverkningarna som observerats med celecoxib i dessa ytterligare studier överensstämde med biverkningarna hos patienter med artros och reumatoid artrit listade i **Tabell 1**.
- Biverkningar som rapporterats med en incidens högre än placebo för patienter behandlade med celecoxib 400 mg dagligen i långtidsstudier på polyp-prevention i upp till 3 år (de kliniska

prövningarna Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) och Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PreSAP), se avsnitt 5.1 Kardiovaskulär säkerhet – långtidsstudier på patienter med sporadisk adenomatös polypos).

- Biverkningar som spontanrapporterats efter lansering under en period när uppskattningsvis >70 miljoner patienter behandlats med celecoxib (varierande doser, behandlingstid och indikationer). Trots att dessa biverkningar identifierats efter lansering har hänsyn tagits till studiedata för att uppskatta en frekvens. Frekvenserna är baserade på en kumulativ metaanalys med sammanslagen studiedata från 38 102 patienter.

Följande tabell summerar biverkningar av celecoxib, indelade i grupper efter MedDRA terminologi samt frekvens:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 1. Biverkningar i kliniska prövningar med celecoxib och uppföljningserfarenheter (enligt MedDRA Terminologi)^{1,2}

	Biverkningsfrekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Sinuit, övre luftvägsinfektion, faryngit, urinvägsinfektion				
Blodet och lymfsystemet			Anemi	Leukopeni, trombocytopeni	Pan-cytopeni ⁴	
Immunsystemet		Överkänslighet			Anafylaktisk chock ⁴ , anafylaktisk reaktion ⁴	
Metabolism och nutrition			Hyperkalemi			
Psykiska störningar		Insomnia	Oro, depression, fatigue	Förvirringstillstånd, hallucinationer ⁴		
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, ökad muskeltonus, huvudvärk ⁴	Stroke ¹ , parestesier, somnolens	Ataxi, dysgeusi	Intrakraniell blödning (inklusive fatal intrakraniell blödning) ⁴ , aseptisk meningit ⁴ , epilepsi (inklusive förvärrad epilepsi) ⁴ , avsaknad av	

	Biverkningsfrekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
					smak- eller luktsinne ⁴	
Ögon			Dimsyn, konjunktivit ⁴	Ögonblödning ⁴	Retinal, arteriell ocklusion ⁴ , retinal venös ocklusion ⁴	
Öron och balansorgan			Tinnitus, försämrad hörsel ¹			
Hjärtat		Hjärtinfarkt ¹	Hjärtsvikt, hjärt-klappning, takykardi	Arytmi ⁴		
Blodkärl	Hypertoni ¹ (inklusive försämrad hypertoni)			Lungembolism ⁴ , flush ⁴	Vaskulit ⁴	
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum		Rinit, hosta, dyspné ¹	Bronkialspasm ⁴	Pneumonit ⁴		
Magtarmkanalen		Illamående ⁴ , buksmärta, diarré, dyspepsi, flatulens, kräkningar ¹ , sväljsvårigheter ¹	Obstipation, gastrit, stomatit, gastrointestinal inflammation (inklusive förvärrad gastrointestinal inflammation), rapningar	Gastrointestinal blödning ⁴ , duodenalsår, ventrikelsår, esofagussår, tarmsår, tjocktarmssår, intestinal perforation, esofagit, melena, pankreatit, kolit ⁴		
Lever och gallvägar			Onormal leverfunktion, förhöjning av leverenzym (inklusive förhöjda ALAT och ASAT)	Hepatit ⁴	Leversvikt ⁴ (vissa fall med fatal utgång eller som krävt levertransplantation), fulminant hepatit ⁴ (vissa fall med fatal utgång), levernekros ⁴ , kolestas ⁴ , kolestatisk hepatit ⁴ , ikterus ⁴	

	Biverkningsfrekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad		Utslag, klåda (inkluderar generaliserad klåda)	Urtikaria, ecchymos ⁴	Angioödem ⁴ , alopeci, fotosensitivitet	Hud-exfoliation ⁴ , erythema multiforme ⁴ , Steven-Johnsons syndrom ⁴ , toxisk epidermal nekrolys ⁴ , läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) ⁴ , akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) ⁴ , bullös dermatit ⁴	
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Artralgi ⁴	Muskelspasmer (benkramper)		Myositis ⁴	
Njurar och urinvägar			Ökat kreatinin i serum/plasma, ökat urea i serum/plasma	Akut njursvikt ⁴ , hyponatremi ⁴	Tubulo-interstitiell nefrit ⁴ , nefrotiskt syndrom ⁴ , minimal change disease ⁴	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Menstruationsstörningar ⁴		Kvinnlig infertilitet (minskad fertilitet hos kvinnor) ³
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering -sstället		Influensaliknande sjukdom, perifera ödem/vätske-retention	Ödem i ansiktet, bröstsmärta ⁴			
Skador och förgiftningar och behandling-		Skada (skada vid olycksfall)				

	Biverkningsfrekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
komplikationer						
	¹ Biverkningar som inträffade i polyp-preventionsstudierna, hos patienter behandlade med celecoxib 400 mg dagligen i 2 kliniska prövningar under upp till 3 år (kliniska prövningarna APC och PreSAP). Biverkningarna som listas ovan för polyp-preventionsstudierna är endast de som tidigare noterats efter lansering, eller som har inträffat mer frekvent än i de kliniska prövningarna för artrit.					
	² Dessutom inträffade följande <i>tidigare okända</i> biverkningar i polyp-preventionsstudierna, hos patienter behandlade med celecoxib 400 mg dagligen i 2 kliniska prövningar under upp till 3 år (kliniska prövningarna APC och PreSAP): Vanliga: kärlekskramp, irriterad tjocktarm, njursten, förhöjt blodkreatinin, benign prostatahyperplasi, viktökning. Mindre vanliga: helicobacterinfektion, herpes zoster, erysipelas, bronkopneumoni, labyrinthit, gingivit, lipom, fläckar i synfältet, konjunktival blödning, djup ventrombos, dysfoni, haemorroider, orolig tarm, munsår, allergisk dermatit, ganglion, nocturi, vaginalblödning, ömhet i bröstet, underbensfraktur, ökad natriumnivå i blodet.					
	³ Kvinnor som hade för avsikt att bli gravida uteslöts från alla prövningar och därför var det inte rimligt att använda prövningsdatabasen för frekvens av denna biverkning.					
	⁴ Frekvenserna är baserade på en kumulativ metaanalys med sammanslagen studiedata från 38 102 patienter.					

I finala data (fastställda) från de kliniska prövningarna APC och PreSAP för patienter behandlade med celecoxib 400 mg dagligen i upp till 3 år (poolade data från båda prövningarna; se avsnitt 5.1 för resultat för de individuella prövningarna), var förekomsten av hjärtinfarkt ökad med 7,6 fall/1000 patienter (mindre vanliga) jämfört med placebo och det fanns ingen ökad förekomst av stroke (av odifferentierad typ) jämfört med placebo.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen klinisk erfarenhet av överdosering. Engångsdoser på upp till 1200 mg och upprepade doser på upp till 1200 mg två gånger dagligen har administrerats till friska försökspersoner under nio dagar utan kliniskt signifikanta biverkningar.

Behandling

I händelse av misstänkt överdos, skall lämplig symptomatisk behandling ges, t ex genom att avlägsna maginnehåll, klinisk övervakning och, om nödvändigt, insättande av symptomatisk behandling. Dialys är sannolikt inte en effektiv metod för elimination av läkemedlet pga hög proteinbindning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska läkemedel, NSAID, coxiber, ATC-kod: M01AH01.

Verkningsmekanism

Celecoxib är en oral, selektiv cyklooxygenas-2 (COX-2) hämmare inom det kliniska dosintervallet (200-400 mg dagligen). Ingen statistiskt signifikant hämning av COX-1 (utvärderat som *ex vivo*-hämning av tromboxan B₂(TxB₂)-bildning) har observerats i detta doseringsintervall hos friska frivilliga.

Farmakodynamisk effekt

Cyklooxygenas svarar för bildning av prostaglandiner. Två isoformer, COX-1 och COX-2, har identifierats. COX-2 är den isoform som induceras via pro-inflammatoriska stimuli och antas vara primärt involverad i bildningen av prostanoider som framkallar smärta, inflammation och feber. COX-2 är även involverat i ovulation, implantation och slutning av ductus arteriosus, reglering av njurfunktion och CNS-funktioner (feberinduktion, smärtupplevelse och kognitiv funktion). Det kan också ha en roll vid utläkning av ulcus. COX-2 har påvisats i vävnad runt magsår hos människa men dess betydelse för utläkning av ulcus har inte fastställts.

Skillnaden i trombocytaggregationshämmande effekt mellan vissa COX-1-hämmare NSAID och selektiva COX-2-hämmare kan vara av klinisk signifikans hos patienter med risk för tromboemboliska sjukdomstillstånd. Selektiva COX-2-hämmare minskar bildning av systemiskt (och därmed möjligen endotelialt) prostacyclin utan att påverka trombocyt-tromboxan.

Celecoxib är en diarylsubstituerad pyrazol, som kemiskt liknar andra icke-arylaminsulfonamider (t ex tiazider, furosemid) men skiljer sig från arylaminsulfonamider (t ex sulfametoxazol och andra sulfonamidantibiotika).

En dosberoende effekt på TxB₂-bildning har observerats efter höga doser av celecoxib. I små flerdosstudier på friska frivilliga med 600 mg två gånger dagligen (3 gånger den högsta rekommenderade dosen) hade celecoxib dock ingen effekt på trombocytaggregation eller blödningstid jämfört med placebo.

Klinisk effekt och säkerhet

Ett flertal kliniska studier har utförts vilka visar effekt och säkerhet vid artros, reumatoid artrit och pelvospondylit. Celecoxib har utvärderats avseende behandling av inflammation och smärta vid artros i knä och höft hos ungefär 4 200 patienter i studier med placebo och aktiv kontroll med upp till 12 veckors duration. Celecoxib utvärderades också avseende behandling av inflammation och smärta vid reumatoid artrit hos ungefär 2 100 patienter i studier med placebo och aktiv kontroll med upp till 24 veckors duration. Celecoxib gav smärtlindring inom 24 timmar med en dygnsdos på 200-400 mg. Celecoxib utvärderades avseende symptomatisk behandling av pelvospondylit hos 896 patienter i studier med placebo och aktiv kontroll med upp till 12 veckors duration. I dessa studier demonstrerades en signifikant förbättring avseende smärta, total sjukdomsaktivitet och funktion vid pelvospondylit vid celecoxibdoser på 100 mg två gånger dagligen, 200 mg en gång dagligen, 200 mg två gånger dagligen samt 400 mg en gång dagligen.

Fem randomiserade, dubbel-blinda, kontrollerade studier har utförts inkluderande schemalagda endoskopier av övre gastrointestinalkanalen på ungefär 4 500 patienter utan initiala ulcus (doser av celecoxib 50-400 mg 2 gånger dagligen). I tolv veckors endoskopistudier associerades celecoxib (100-800 mg dagligen) med en signifikant lägre risk för gastroduodenala sår jämfört med naproxen (1 000 mg dagligen) och ibuprofen (2 400 mg dagligen). I jämförelse med diklofenak (150 mg dagligen) kunde inte en statistiskt signifikant skillnad visas. I två av 12-veckors-studierna var andelen patienter med endoskopi-verifierade gastroduodenala ulcus inte signifikant olika mellan placebo, celecoxib 200 mg två gånger dagligen och 400 mg två gånger dagligen.

I en prospektiv säkerhetsstudie under lång tid (6 till 15 månaders duration, CLASS-studien) fick 5 800 patienter med artros och 2 200 patienter med reumatoid artrit celecoxib 400 mg två gånger dagligen (4 gånger högre respektive dubbelt så hög dos som rekommenderad vid artros respektive reumatoid

artrit), ibuprofen 800 mg tre gånger dagligen eller diklofenak 75 mg två gånger dagligen (båda vid terapeutiska doser). 22 % av de inkluderade patienterna använde samtidigt acetylsalicylsyra i lågdos (≤ 325 mg dagligen), främst som hjärt/kärl-profylax. Celecoxib skilde sig inte signifikant från varken ibuprofen eller diklofenak var för sig med avseende på primär endpoint, komplicerat ulcus (definierat som gastrointestinal blödning, perforation eller obstruktion). Inte heller i den kombinerade NSAID-gruppen fanns någon statistiskt signifikant skillnad avseende komplicerat ulcus (relativ risk 0,77, 95 % KI 0,41-1,46, baserat på hela studiens duration). Avseende kombinerad endpoint, komplicerat och symptomatiskt ulcus, var incidensen signifikant lägre för celecoxib-gruppen jämfört med NSAID-gruppen (relativ risk 0,66, 95 % KI 0,45-0,97), men inte vid jämförelse mellan celecoxib och diklofenak. De patienter som stod på celecoxib och samtidigt acetylsalicylsyra i lågdos hade 4 gånger högre frekvens av komplicerat ulcus jämfört med de som stod på enbart celecoxib. Incidensen av kliniskt signifikant sänkning av hemoglobin (> 2 g/dl), bekräftat vid upprepade tester, var signifikant lägre hos patienter på celecoxib jämfört med NSAID-gruppen (relativ risk 0,29, 95 % KI 0,17-0,48). Den signifikant lägre incidensen av denna sänkning vid celecoxib-behandling var oberoende av acetylsalicylsyra-användning.

I en prospektiv randomiserad 24-veckors säkerhetsstudie hos patienter ≥ 60 år eller som tidigare haft gastroduodenala sår (användare av acetylsalicylsyra uteslutna) var andelen patienter med hemoglobinsänkning (≥ 2 g/dL) och/eller hematokritsänkning (≥ 10 %) av definierat eller antaget GI-ursprung lägre hos de patienter som behandlades med celecoxib 200 mg två gånger dagligen (N = 2238) än de patienter som behandlades med diklofenak SR 75 mg två gånger dagligen plus omeprazol 20 mg en gång dagligen (N = 2246) (0,2 % jämfört med 1,1 % vid definierat GI-ursprung, $p = 0,004$; 0,4 % jämfört med 2,4 % vid antaget GI-ursprung, $p = 0,0001$). Andelen kliniskt manifesterade GI-komplikationer såsom perforationer, obstruktioner eller blödning var väldigt låga och inga skillnader sågs mellan behandlingsgrupperna (4-5 per grupp).

Kardiovaskulär säkerhet – långtidsstudier på patienter med Sporadisk Adenomatös Polypos

Två studier på patienter med sporadisk adenomatös polypos utfördes med celecoxib; kliniska prövningarna APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) och PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). Under 3 års behandling i kliniska prövningen APC sågs en dosrelaterad ökning av kombinerad endpoint som kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, eller stroke (fastställd) med celecoxib jämfört med placebo. Kliniska prövningen PreSAP visade ingen statistiskt signifikant ökad risk för samma kombinerade endpoint.

Den relativa risken jämfört med placebo för kombinerad endpoint (fastställd) som kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke var 3,4 (95 % KI 1,4-8,5) med celecoxib 400 mg två gånger dagligen och 2,8 % (95 % KI 1,1-7,2) med celecoxib 200 mg två gånger dagligen i den kliniska prövningen APC. Kumulativ frekvens för denna kombinerade endpoint över 3 år var 3,0 % (20/671 patienter) respektive 2,5 % (17/685 patienter), jämfört med 0,9 % (6/679 patienter) för placebo. Ökningen för båda grupperna med celecoxib-doser jämfört med placebo var till största delen orsakad av ökad incidens av hjärtinfarkt.

I den kliniska prövningen PreSAP var den relativa risken jämfört med placebo för samma kombinerade endpoint (fastställd) 1,2 (95 % KI 0,6-2,4) med celecoxib 400 mg en gång dagligen jämfört med placebo. Kumulativ frekvens för denna kombinerade endpoint över 3 år var 2,3 % (21/933 patienter) respektive 1,9 % (12/628 patienter). Incidensen för hjärtinfarkt (fastställd) var 1,0 % (9/933 patienter) med celecoxib 400 mg en gång dagligen och 0,6 % (4/628 patienter) med placebo.

Data från en tredje långtidsstudie, ADAPT (the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), visade ingen signifikant ökad kardiovaskulär risk med celecoxib 200 mg två gånger dagligen jämfört med placebo. Relativ risk jämfört med placebo för en liknande kombinerad endpoint (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke) var 1,14 (95 % KI 0,61-2,12) med celecoxib 200 mg två gånger dagligen. Incidens för hjärtinfarkt var 1,1 % (8/717 patienter) med celecoxib 200 mg två gånger dagligen och 1,2 % (13/1 070 patienter) med placebo.

Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen

(PRECISION)

PRECISION-studien var en dubbelblind studie med avseende på kardiovaskulär säkerhet hos patienter med artros eller reumatoid artrit som led av, eller hade hög risk för kardiovaskulär sjukdom, där man jämförde celecoxib (200–400 mg dagligen) med naproxen (750–1 000 mg dagligen) och ibuprofen (1800– 2400 mg dagligen). Det primära effektmåttet, Antiplatelet Trialists Collaboration (APTIC), var en sammansättning av kardiovaskulär död (även hemorragisk död), icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke som verifierades vid en oberoende bedömning. Studien planerades med 80 % styrka för att utvärdera non-inferiority. Samtliga patienter ordinerades öppen behandling med esomeprazol (20–40 mg) för att skydda magsäcken. Patienter som tog acetylsalicylsyra i låga doser fick fortsätta med behandlingen. Vid baseline tog nästan hälften av patienterna acetylsalicylsyra. Sekundära och tertiära effektmått inkluderade kardiovaskulära, gastrointestinala och renala utfall. Genomsnittsdosen som gavs var 209 ± 37 mg/dag för celecoxib, $2\ 045 \pm 246$ för ibuprofen och 852 ± 103 för naproxen.

För det primära effektmåttet uppfyllde celecoxib, jämfört med naproxen eller ibuprofen, samtliga förspecificerade krav för non-inferiority, se tabell 2.

Andra sekundära och tertiära effektmått som verifierades oberoende var kardiovaskulära, gastrointestinala och renala utfall. Dessutom utfördes en 4-månaders delstudie av de tre läkemedlens effekt på blodtrycket med ambulatorisk mätning.

Tabell 2. Primär analys av det verifierade sammansatta effektmåttet APTC

Intent-To-Treat-analys (ITT, till och med månad 30)			
	Celecoxib 100-200 mg bid	Ibuprofen 600-800 mg tid	Naproxen 375-500 mg bid
N	8 072	8 040	7 969
Deltagare med händelser	188 (2,3 %)	218 (2,7 %)	201 (2,5 %)
Parvis jämförelse	Celecoxib vs. naproxen	Celecoxib vs. ibuprofen	Ibuprofen vs. naproxen
HR (95 % CI)	0,93 (0,76; 1,13)	0,86 (0,70; 1,04)	1,08 (0,89; 1,31)
Modifierad Intent-To-Treat-analys (mITT, på behandling till och med månad 43)			
	Celecoxib 100-200 mg bid	Ibuprofen 600-800 mg tid	Naproxen 375-500 mg bid
N	8 030	7 990	7 933
Deltagare med händelse	134 (1,7 %)	155 (1,9 %)	144 (1,8 %)
Parvis jämförelse	Celecoxib vs. naproxen	Celecoxib vs. ibuprofen	Ibuprofen vs. naproxen
HR (95 % CI)	0,90 (0,72; 1,14)	0,81 (0,64; 1,02)	1,12 (0,889; 1,40)

Överlag var resultaten numerärt lika för sekundära och tertiära endpoints i celecoxib-gruppen och de jämförande grupperna. Sammantaget fanns inga oväntade säkerhetsfynd.

Sammanfattningsvis visar PRECISION-studien att celecoxib i lägsta godkända dosen 100 mg 2 gånger dagligen är non-inferior med avseende på kardiovaskulära biverkningar, jämfört med ibuprofen i dosintervallet 600 mg-800 mg 3 gånger dagligen eller naproxen i dosintervallet 375 mg-500 mg 2 gånger dagligen. De kardiovaskulära riskerna för NSAID-klassen, inklusive coxiber, är dosberoende och därmed kan resultaten för celecoxib 200 mg dagligen på sammansatt kardiovaskulär endpoint inte extrapoleras till doseringsregimerna för de högre doserna av celecoxib.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Celecoxib absorberas väl och maximal plasmakoncentration uppnås efter ungefär 2-3 timmar. Intag i samband med måltid (fettrik kost) fördröjer absorptionen av celecoxib med ungefär 1 timme vilket leder till en T_{max} vid 4 timmar och ökar biotillgängligheten med cirka 20 %.

Hos friska vuxna frivilliga var den totala systemiska exponeringen (AUC) av celecoxib densamma när celecoxib administrerades som intakt kapsel respektive kapselinnehåll strött på äppelmos. Inga signifikanta förändringar av C_{max} , T_{max} eller $T_{1/2}$ sågs efter administrering av kapselinnehåll på äppelmos.

Distribution

Plasmaproteinbindning är ca 97 % vid terapeutiska plasmakoncentrationer och läkemedlet binds företrädesvis inte till erythrocyter.

Metabolism

Metabolismen av celecoxib medieras primärt via cytokrom P450 2C9. I human plasma har tre metaboliter identifierats (inaktiva som COX-1 eller COX-2 hämmare): en primär alkohol, motsvarande karboxylsyra samt dess glukuronidkonjugat.

Cytokrom P450 2C9 aktiviteten är sänkt hos individer med genetiska polymorfismer vilket leder till reducerad enzymaktivitet, som för de homozygota för CYP2C9*3 polymorfism.

I en farmakokinetisk studie av celecoxib 200 mg administrerat en gång dagligen till friska frivilliga, genotypade som antingen CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, eller CYP2C9*3/*3, var medelvärdet av C_{max} och AUC_{0-24} för celecoxib på dag 7 ca 4-faldigt respektive 7-faldigt hos patienter genotypade som CYP2C9*3/*3 jämfört med andra genotyper. En-dos AUC_{0-24} ökade ca 3-faldigt jämfört med normala metaboliserare i tre separata en-dos studier med totalt 5 patienter genotypade som CYP2C9*3/*3. Frekvensen av den homozygota *3/*3 genotypen är uppskattningsvis 0,3-1,0 % bland olika etniska grupper.

Celecoxib ska användas med försiktighet till patienter som är eller misstänks vara långsamma CYP2C9-metaboliserare baserat på anamnes/tidigare erfarenhet av andra CYP2C9 substrat (se avsnitt 4.2).

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiska parametrar för celecoxib har observerats mellan äldre afro-amerikaner och kaukasier.

Plasmakoncentrationen av celecoxib är ungefär 100 % förhöjd hos äldre kvinnor (> 65 år).

Eliminering

Celecoxib elimineras huvudsakligen via metabolism. Mindre än 1 % av dosen utsöndras oförändrad via urin. Den interindividuelle variabiliteten i plasmakoncentration är ungefär 10-faldig. Celecoxib uppvisar dos- och tidsberoende farmakokinetik inom det terapeutiska dosområdet.

Elimineringshalveringstiden är 8-12 timmar. Plasmakoncentrationen vid steady state uppnås inom 5 dagars behandling.

Nedsatt njurfunktion

Erfarenheten av celecoxib vid nedsatt njurfunktion är begränsad. Celecoxibs farmakokinetik har ej studerats på patienter med nedsatt njurfunktion, men är sannolikt inte påtagligt förändrad hos dessa patienter. Således rekommenderas försiktighet vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion. Grav njurfunktionsnedsättning är kontraindicerat.

Nedsatt leverfunktion

Jämfört med personer med normal leverfunktion hade patienter med lätt nedsatt leverfunktion en genomsnittlig ökning av C_{max} på 53 % och AUC på 26 % av celecoxib. Motsvarande värden hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion var 41 % respektive 146 %. Den metabola kapaciteten hos patienter med lätt till måttlig nedsättning var bäst korrelerad till deras serumalbuminkoncentration. Behandling bör inledas med halva rekommenderade dosen till patienter med måttligt nedsatt

leverfunktion med serumalbumin 25-35 g/l. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion (serumalbumin < 25 g/l) har ej studerats och celecoxib är kontraindicerat i denna patientgrupp.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska säkerhetsuppgifter från gängse studier avseende upprepad dostoxicitet, mutagenicitet eller karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa utöver de som omnämns i avsnitt 4.4, 4.6 och 5.1 i produktresumén.

Vid orala doser ≥ 150 mg/kg/dag (omkring 2-faldig human exponering vid 200 mg två gånger dagligen enligt uppmätt AUC_{0-24}) orsakade celecoxib en ökad förekomst av kammarseptumdefekter, en sällsynt biverkning, och fosterförändringar som sammanväxta revben, sammanväxta sternebra och missbildade sternebra när kaniner behandlades under hela organogenesen. En dosberoende ökning av diafragmabräck observerades när råttor fick celecoxib vid orala doser ≥ 30 mg/kg/dag (omkring 6-faldig human exponering baserat på AUC_{0-24} vid 200 mg två gånger dagligen) under hela organogenesen. Dessa effekter är förväntade vid prostaglandinsynteshämning. Hos råttor medförde exponering för celecoxib under tidig fosterutveckling pre- och postimplantationsförluster och minskad embryo-/fosteröverlevnad.

Celecoxib utsöndras i mjölk hos råtta. I en peri-post-natal studie på råtta observerades toxicitet hos avkomman.

I en 2-årig toxicitetsstudie sågs vid höga doser en ökning av icke-adrenal trombos hos hanråtta.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

100 mg kapsel, hård

Kapslar innehåller:

laktosmonohydrat
povidon K30
kroskarmellosnatrium
natriumlaurilsulfat
magnesiumstearat (E470b)

Kapslarnas hölje:

gelatin
titandioxid (E171)

200 mg kapsel, hård

Kapslar innehåller:

laktosmonohydrat
povidon K30
kroskarmellosnatrium
natriumlaurilsulfat
magnesiumstearat (E470b)

Kapslarnas hölje:

gelatin
titandioxid (E171)
järnoxid, gul (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Celecoxib Krka 100 mg och 200 mg kapslar, hårda:

Blister (PVC/aluminium): 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 och 100 hårda kapslar i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm, Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31197 (100 mg)

31198 (200 mg)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13.12.2013

Datum för den senaste förnyelsen: 07.11.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.01.2022