

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Celecoxib Sandoz 100 mg kovat kapselit  
Celecoxib Sandoz 200 mg kovat kapselit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Celecoxib Sandoz 100 mg kapseli, kova:

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg selekoksibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi kova kapseli sisältää 6,65 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Celecoxib Sandoz 200 mg kapseli, kova:

Yksi kova kapseli sisältää 200 mg selekoksibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi kova kapseli sisältää 13,3 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Celecoxib Sandoz 100 mg kapselit, kovat:

Kapseli (pituus 17,7-18,3 mm): alaosa valkoinen ja yläosa sininen, sisältää valkoisia tai hieman kellertäviä pellettejä.

Celecoxib Sandoz 200 mg kapselit, kovat:

Kapseli (pituus 19,1-19,7 mm): alaosa valkoinen ja yläosa oranssi, sisältää valkoisia tai hieman kellertäviä pellettejä.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Seuraavien sairauksien oireenmukainen hoito aikuisille:

- nivelrikko
- nivelreuma
- selkärankareuma.

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 arvioitava ajoittain uudelleen 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 lieydy 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.

### Erityisryhmät

#### *Ikäkkäät (> 65 vuotta)*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa pysyvästi 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).

### Antotapa

Suun kautta

Celecoxib Sandoz voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

Potilaille, joiden on vaikea niellä kapseleita, selekoksibikapselin sisältö voidaan sekoittaa omenasoseeseen, riisiveiliin, jogurttiin tai murskattuun banaaniin. Tätä varten kapselin koko sisältö on tyhjennettävä huolellisesti täyteen teelusikalliseen viileää tai huoneenlämpöistä omenasosetta, riisiveiliä, jogurttia tai murskattua banaania ja seos on nieltävä heti lasillisen vettä kanssa.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Tiedossa oleva sulfonamidilyherkkyys.
- Aktiivisessa vaiheessa oleva peptinen haavauma tai maha-suolikanavan verenvuoto.
- Potilaat, joilla on ollut astmaa, akuuttia riniittia, polyyppejä nenässä, angioneuroottista edeemaa, urtikariaa tai muita allergiatyypisiä reaktioita asetyylisalisyylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden (eli NSAIDien), mukaan lukien COX-2:n estäjien, käytön jälkeen.
- Raskaus ja raskauden mahdollisuus naisilla, jotka eivät käytä tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.6). Selekoksimin 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 ≥ 10).
- Potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma on arviolta < 30 ml/min.
- Tulehdusellinen 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

Selekoksimilla hoidetuilla potilailla on esiintynyt maha-suolikanavan ylä- ja alaosan komplikaatioita (perforaatioita, haavaumia tai verenvuotoja), joista osa on johtanut kuolemaan. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on suurin riski saada maha-suolikanavan komplikaatio tulehduskipulääkkeistä (NSAID): iäkkäät potilaat; potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti jotakin muuta tulehduskipulääkettä (NSAID) 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 selekoksimi otetaan samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon kanssa (pieninäkin annoksina).

Kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa ei ole osoitettu merkittävää eroa mahasuolikanavan turvallisuudessa verrattaessa selektiivisten COX-2:n estäjien ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmää tulehduskipulääkkeiden (eli NSAIDien) ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmään (ks. kohta 5.1).

#### Samanaikainen tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttö

Selekoksimin ja muiden tulehduskipulääkkeiden (muut kuin asetyylisalisyylihapo) samanaikaista käyttöä on vältettävä.

#### Sydän- ja verisuonivaikutukset

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

Koska selekoksimiin 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 liityy. Potilaan oireiden lievityksen tarve ja hoitovaste on uudelleenarvioitava ajoittain, etenkin nivelrikkopotilailla (ks. kohdat

4.2, 4.3, 4.8 ja 5.1).

Selekoksibia 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 asetyylisalisyylihappoa tromboembolisten sydän- ja verisuonisairauksien estohoidossa, koska niillä ei ole vaikutusta verihutaleisiin. Siksi verihutaleiden 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 nesteretenttiota 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 prostaglandiinien inhibiitio saattaa aiheuttaa munuaisten toiminnan heikkenemistä ja nesteretenttiota. Varovaisuus on tarpeen myös diureetteja käyttävien tai muutoin hypovolemialle alttiiden potilaiden hoidossa.

#### Verenpainetauti

Kaikkien muidenkin tulehduskipulääkkeiden (eli NSAIDien) tavoin myös selekoksibin käyttö voi aiheuttaa verenpainetaudin ilmenemisen ensimmäistä kertaa tai pahentaa potilaalla jo olevaa verenpainetauti. Kumpikin näistä voi myötävaikuttaa sydän- ja verisuonitapahtumien ilmaantuvuuden kasvuun. 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 iäkkäillä, ja siksi heitä on seurattava lääketieteellisesti asianmukaisesti.

Tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit), myös selekoksibi, voivat olla munuaistoksisia. Selekoksi-billa tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu samankaltaisia munuaisvaikutuksia kuin vertailuaineina käytetyillä tulehduskipulääkkeillä (NSAIDit). 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.

Selekoksi-billa on ilmoitettu olevan joitakin vakavia maksahaittoja, 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-inhibiitio

Selekoksi-bi estää CYP2D6-entsyymiä. Vaikka se ei ole tämän entsyymin vahva inhibiittori, yksilöllisesti annosteltavien, 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 vaikeita, joskus kuolemaan johtaneita ihoreaktioita, mukaan lukien eksfoliatiivinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (ks. kohta 4.8). Näiden reaktioiden riski näyttää olevan suurimmillaan hoidon alussa: useimmiten reaktio on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Selekoksiibia saavilla potilailla on raportoitu vaikeita yliherkkyysoireita (mukaan lukien anafylaksia, angioedeema ja iho-oireinen lääkeainereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS, yliherkkyysoireyhtymä) (ks. kohta 4.8). Vaikeiden ihoreaktioiden tai yliherkkyysoireiden riski voi olla suurentunut potilailla, joilla on aiemmin ilmennyt sulfonamidiallergiaa tai muuta lääkeallergiaa (ks. kohta 4.3). Selekoksiibin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä yliherkkyydestä.

### Yleistä

Selekoksiibi 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 selekoksiibihoidon aloitettaessa tai selekoksiibiannosta muutettaessa (ks. kohta 4.5). Antikoagulanttien ja tulehduskipulääkkeiden (NSAID) samanaikainen käyttö saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Varovaisuutta on noudatettava selekoksiibin ja varfariinin tai muiden suun kautta otettavien antikoagulanttien, myös uudempien antikoagulanttien (esim. apiksabaanin, dabigatranin ja rivaroksabaanin), yhteiskäytössä.

### Apuaineet

Celecoxib Sandoz 100 mg ja 200 mg kapselit sisältävät laktoosia (ks. kohta 2). Potilaiden, joilla on harvinaisen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pidä 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 selekoksiibihoidon aloittamisesta tai selekoksiibiannoksen 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 selekoksiibihoidon aloittamisen tai selekoksiibiannoksen 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 selekoksiibia ja varfariinia saaneilla potilailla.

#### *Tulehduskipulääkkeet tai glukokortikoidit*

Selekoksiibin ja muun tulehduskipulääkkeen kuin asetyylisalisyylihapon tai glukokortikoidin samanaikainen käyttö voi suurentaa maha-suolikanavan ylä- ja alaosan komplikaatioiden riskiä (ks. kohta 4.4).

#### *Verenpainelääkkeet*

Tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit) saattavat vähentää verenpainetta alentavien lääkkeiden, kuten ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin antagonistien, diureettien ja beetasalpaajien, vaikutusta.

Kuten tulehduskipulääkityksessä (NSAID), 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 tulehduskipulääkitykseen (NSAID), mukaan luettuna selekoksibilääkitys, yhdistetään ACE:n estäjiä, angiotensiini II -reseptorin antagonisteja ja/tai diureetteja (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 lievästi tai kohtalaisesti kohonnut verenpaine, annettiin selekoksibia 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 selekoksibia, 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*

Tulehduskipulääkkeiden (eli NSAIDien) ja siklosporiinin tai takrolimuusin samanaikainen käyttö saattaa lisätä siklosporiinin tai takrolimuusin munuaistoksisia vaikutuksia. Munuaisten toimintaa tulee seurata, kun selekoksibia ja mitään edellä mainittuja lääkkeitä käytetään yhdessä.

#### *Asetyylisalisyylihapo*

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

### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

#### *Selekoksibin vaikutukset muihin lääkkeisiin*

##### *CYP2D6-inhibitio*

Selekoksibi estää CYP2D6-entsyymiä. Sellaisten lääkeaineiden, jotka ovat tämän entsyymin substraatteja, pitoisuudet plasmassa saattavat nousta samanaikaisen selekoksibihoidon aikana. Lääkkeitä, jotka metaboloituvat CYP2D6:n välityksellä, ovat esimerkiksi masennuslääkkeet (trisykliset masennuslääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät), neuroleptit ja rytmihäiriölääkkeet. Yksilöllisesti annostitrittavien CYP2D6:n substraattien annosta saatetaan joutua pienentämään selekoksibihoidon alkaessa tai vastaavasti suurentamaan selekoksibihoidon 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 inhibiioiva vaikutuksesta 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 lääkeaineita ovat esimerkiksi diatsepaami, sitalopraami ja imipramiini.

##### *Metotreksaatti*

Selekoksibilla ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta metotreksaatin farmakokinetiikkaan (plasma- tai munuaispuhdistuma) nivelreumapotilailla, jotka saivat metotreksaattia reuman hoitoannoksina. 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.

#### *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) eikä glibenklamidin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävässä määrin.

#### *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-metabolojia (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 ( $C_{max}$ ) plasmassa suureni keskimäärin 60 % ja AUC-arvo 130 %. Samanaikainen CYP2C9:ää indusoivien lääkeaineiden, kuten rifampisiin, 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 He delmällisyys, 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. Mahdollista raskaudenaikaista riskiä ihmiselle ei tunneta, mutta sitä ei voida poissulkea. Kuten muutkin prostaglandiinisynteesiä estävät lääkeaineet, selekoksibi saattaa aiheuttaa kohdun inertiaa ja valtimotiehyeen ennenaikaisen sulkeutumisen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

Toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana tulehduskipulääkkeet (NSAIDit), selekoksibi mukaan lukien, saattavat aiheuttaa sikiölle 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). Jos nainen tulee raskaaksi hoidon aikana, selekoksibihoito tulee keskeyttää.

#### Imetys

Selekoksibi erittyy imettävän rotan maitoon, ja sen pitoisuus maidossa on samaa luokkaa kuin plasmassa. Kun selekoksibia annettiin pienelle joukolle imettäviä naisia, sitä siirtyi äidinmaitoon erittäin vähän. Selekoksiibia ei tule käyttää imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

#### Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutukset ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Potilaiden, jotka tuntevat pyörrytystä, huimausta tai uneliaisuutta selekoksibihoitoon 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 tulehduskipulääkkeitä (eli NSAIDeja), 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 saamisen jälkeen spontaanisti ilmoitetut haittavaikutukset ajanjaksolta, jonka aikana selekoksibihoitoa sai arviolta yli 70 miljoonaa potilasta (annokset, hoidon kesto ja käyttöaiheet vaihtelivat). Vaikka nämä haittavaikutukset perustuvat myyntiluvan saamisen jälkeen saatuihin ilmoituksiin, niiden esiintymistiheydet perustuvat tutkimustietoihin. Esiintyvyydet perustuvat yhteensä 38 102 potilasta koskevien tutkimusten yhdistettyjen tietojen kumulatiiviseen meta-analyysiin.

### **Taulukko 1. Selekoksiibin kliinisissä tutkimuksissa ja haittavaikutus seurannassa ilmoitetut haittavaikutukset (MedDRA-termit)<sup>1,2</sup>**



<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Yleinen</b> ( $\geq 1/100$ , < $1/10$ )	<b>Melko harvinainen</b> ( $\geq 1/1\,000$ , < $1/100$ )	<b>Harvinainen</b> ( $\geq 1/10\,000$ , < $1/1\,000$ )	<b>Hyvin harvinainen</b> ( $< 1/10\,000$ )	<b>Tunte maton</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<b>Infektiot</b>		Sinuiitti, ylähengitystieinfektio, nielutulehdus, virtsatieinfektio				
<b>Veri ja imukudos</b>			Anemia	Leukopenia, trombosytopenia	Pansytopenia <sup>4</sup>	
<b>Immuunijärjestelmä</b>		Yliherkkyys			Anafylaktinen sokki <sup>4</sup> , anafylaktinen reaktio <sup>4</sup>	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			Hyperkalemia			
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Unettomuus	Ahdistus, masennus, väsymys	Sekavuustila, aistiharhat <sup>4</sup>		
<b>Hermosto</b>		Heitehuimaus, hypertonia, päänsärky <sup>4</sup>	Aivoinfarkti <sup>1</sup> , parestesia, uneliaisuus	Ataksia, dysgeusia	Kallonsisäinen verenvuoto (mukaan lukien kuolemaan johtava kallonsisäinen verenvuoto) <sup>4</sup> , aseptinen aivokalvontulehdus <sup>4</sup> , epilepsia (mukaan lukien epilepsian paheneminen) <sup>4</sup> , ageusia <sup>4</sup> , anosmia <sup>4</sup>	
<b>Silmät</b>			Näön sumeneminen, sidekalvotulehdus <sup>4</sup>	Silmän verenvuoto <sup>4</sup>	Verkkokalvon valtimotukos <sup>4</sup> , verkkokalvon laskimotukos <sup>4</sup>	

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b> (≥ 1/10)	<b>Yleinen</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Melko harvinainen</b> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<b>Harvinainen</b> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<b>Hyvin harvinainen</b> (< 1/10 000)	<b>Tunte maton</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>			Tinnitus, kuulon äkillinen heikkeneminen <sup>1</sup>			
<b>Sydän</b>		Sydäninfarkti <sup>1</sup>	Sydämen vajaatoiminta, sydämentykytykys, takykardia	Sydämen rytmihäiriö <sup>4</sup>		
<b>Verisuonisto</b>	Kohonnut verenpaine <sup>1</sup> (mukaan lukien verenpainetaudin paheneminen)			Keuhkoembolia <sup>4</sup> , punoitus <sup>4</sup>	Vaskuliitti <sup>4</sup>	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		Riniitti, yskä, hengenahdistus <sup>1</sup>	Bronkospasmi <sup>4</sup>	Pneumoniitti <sup>4</sup>		
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		Pahoinvointi <sup>4</sup> , vatsakipu, ripuli, dyspepsia, ilmavaivat, oksentelu <sup>1</sup> , dysfagia <sup>1</sup>	Ummetus, mahatulehdus, suutulehdus, maha-suolikanavan tulehdus (mukaan lukien maha-suolikanavan tulehduksen paheneminen), röyhtäily	Ruoansulatuskanavan verenvuoto <sup>4</sup> , pohjukaissuolihaava, mahahaava, ruokatorvihaava, ohutsuolihaava ja paksusuolihaava, suolen puhkeaminen, ruokatorvitulehdus, veriulosteet, haimatulehdus, paksusuolitulehdus <sup>4</sup>		

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b> (≥ 1/10)	<b>Yleinen</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Melko harvinainen</b> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<b>Harvinainen</b> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<b>Hyvin harvinainen</b> (< 1/10 000)	<b>Tunte maton</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<b>Maksa ja sappi</b>			Epänormaali maksan toiminta, maksaentsyymiarvojen nousu (mukaan lukien ASAT- ja ALAT-arvojen nousu)	Hepatiitti <sup>4</sup>	Maksan vajaatoiminta <sup>4</sup> (joskus kuolemaan johtava tai maksansiirtoa vaativa), fulminantti hepatiitti <sup>4</sup> (joskus kuolemaan johtava), maksanekroosi <sup>4</sup> , kolestaasi <sup>4</sup> , kolestaattinen hepatiitti <sup>4</sup> , keltaisuus <sup>4</sup>	
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		Ihottuma, kutina (sisältää yleistyneen kutinan)	Nokkosihottuma, ekkymoosi <sup>4</sup>	Angioedeema <sup>4</sup> , alopesia, valoherkkyys	Hilseilevä ihotulehdus <sup>4</sup> , erythema multiforme <sup>4</sup> , Stevens-Johnsonin oireyhtymä <sup>4</sup> , toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>4</sup> , lääkeainereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS) <sup>4</sup> , akuutti yleistynyt märkärakkulainen eksanteema (AGEP) <sup>4</sup> , rakkulainen dermatiitti <sup>4</sup>	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Nivelsärky <sup>4</sup>	Lihaskouristukset (jalkakrampit)		Lihastulehdus <sup>4</sup>	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Munuaiset ja virtsatiet			Suurentunut veren kreatiniini, suurentunut veren urea	Akuutti munuaisten vajaatoiminta <sup>4</sup> , hyponatremia <sup>4</sup>	Tubulointerstitiaalinen nefriitti <sup>4</sup> , nefroottinen oireyhtymä <sup>4</sup> , vähämuutoksen glomerulonefriitti <sup>4</sup>	
Sukupuolielimet ja rinnat				Kuukautishäiriö <sup>4</sup>		Naisten hedelmättömyys (naisten heikentynyt fertiilitetti) <sup>3</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Influenssan kaltainen sairaus, perifeerinen edeema/neseretentio	Kasvojen edeema, rintakipu <sup>4</sup>			
Vammat ja myrkytykset		Vamma (loukkaantuminen)				
<p><sup>1</sup> 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.</p> <p><sup>2</sup> Lisäksi näissä kahdessa polyypin estohoitoa koskeneessa, enintään 3 vuotta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa (APC ja PreSAP) ilmeni seuraavia <i>aiemmin tuntemattomia</i> haittavaikutuksia potilailla, jotka saivat selekoksibia 400 mg/vrk:  <b>Yleiset:</b> angina pectoris, ärtyvän suolen oireyhtymä, munuaiskivitauti, suurentunut veren kreatiniini, hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu, painonnousu. <b>Melko harvinaiset:</b> helikobakteeri-infektio, vyöruusu, ruusu, bronkopneumonia, sisäkorvatulehdus, ieninfektio, lipooma, lasiaiskellujat, silmän sidekalvon verenvuoto, syvä laskimotukos, dysfonia, vuotavat peräpukamat, tiheä ulostaminen, suun haavaumat, allerginen ihotulehdus, ganglioneurooma, yövirtsaus, verenvuoto emättimestä, rintojen kosketusarkuus, alaraajan murtuma, suurentunut veren natrium.</p> <p><sup>3</sup> Raskaaksi aikovat naiset suljetaan pois kaikista tutkimuksista, joten tätä asiaa koskevien tietojen hakeminen tutkimusaineistosta ei ole ollut tarkoituksenmukaista.</p> <p><sup>4</sup> Esiintyvyydet perustuvat yhteensä 38 102 potilasta koskevien tutkimusten yhdistettyjen tietojen kumulatiiviseen meta-analysiin.</p>						

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 sydäninfarktitaipautumaa (melko harvinainen haittavaikutus) enemmän kuin lumelääkkeellä; sen sijaan aivohalvauksia (aivohalvaustyyppiä ei eritelty) ei ilmennyt enempää kuin lumelääkkeelläkään.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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. Yliannostusta epäiltäessä tulee antaa asianmukaista tukihoitoa, esimerkiksi tehdä mahahuuhtelu, tarkkailla potilaan tilaa kliinisesti ja aloittaa tarvittaessa oireenmukainen hoito. Dialyysi ei todennäköisesti ole tehokas menetelmä lääkkeen 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 B<sub>2</sub>:n [TxB<sub>2</sub>] 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, jonka on osoitettu indusoituvan 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 tulehduskipulääkkeiden (eli NSAIDien) ja COX-2-selektiivisten estäjien välillä, voi olla kliinistä merkitystä potilaille, joilla on tromboembolisten reaktioiden riski. COX-2-selektiiviset estäjät vähentävät systeemisen (ja siten mahdollisesti endoteelisen) prostasyklinin muodostumista vaikuttamatta verihutaleiden tromboksaaniin.

Selekoksibi on diaryylisubstituoitu pyratsoli, kemiallisesti samankaltainen kuin muut nonaryyliamiinisulfonamidit (esim. tiatsidit, furosemidi), mutta erilainen kuin aryylamiinisulfonamidit (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), selekoksibilla ei ollut vaikutusta verihutaleiden aggregaatioon eikä verenvuotoaikaan lumelääkkeeseen verrattuna.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Selekoksibilla 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 200–400 mg:n selekoksibiannokset 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 selekoksibiannokset 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 (selekoksibiannokset 50–400 mg kahdesti vuorokaudessa). Kahdentoista viikon tähytystutkimuksissa selekoksibiin (100–800 mg/vrk) liittyi merkitsevästi pienempi maha- ja pohjukaissuolihaavaumien riski kuin naprokseeniin (1 000 mg/vrk) ja ibuprofeeniin (2 400 mg/vrk). Tutkimustulokset olivat epäjohdonmukaisia verrattaessa diklofenaakiin (150 mg/vrk). Kahdessa näistä 12 viikon tutkimuksista niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla todettiin tähytyksessä maha- tai pohjukaissuolihaavauma, ei eronnut merkitsevästi ryhmien välillä, joista yksi sai lumelääkettä, toinen 200 mg selekoksibia kahdesti vuorokaudessa ja kolmas 400 mg selekoksibia kahdesti vuorokaudessa.

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

Prospektiiviseen, satunnaistettuun, 24 viikkoa kestäneeseen siedettävyystutkimukseen osallistui potilaita, jotka olivat vähintään 60-vuotiaita tai heillä oli aikaisemmin ollut mahapohjukaissuolihaavaumia (asetyyilisalisyylihapon käyttäjät pois lukien). Tutkimuksessa niiden potilaiden osuus (%), joilla ilmeni oletettavasti tai tunnistetusti maha-suolikanavassa olevan syyn vuoksi hemoglobiini- ( $\geq 20$  g/l) ja/tai hematokriittiarvon ( $\geq 10$  %) pienenemistä, oli pienempi sellaisilla potilailla, jotka saivat 200 mg selekoksibia x 2/vrk (n = 2 238) verrattuna niihin potilaisiin, jotka saivat 75 mg hitaasti liukenevaa diklofenaakkivalmistetta 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 tai aivohalvaus) (asiantuntija-arvioitu) ilmaantuvuutta annoksen mukaan lumelääkkeeseen verrattuna. PreSAP-tutkimuksessa saman yhdistetyn päätetapahtuman riski ei suurentunut tilastollisesti merkitsevästi.

APC-tutkimuksessa yhdistetyn päätetapahtuman (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus) (asiantuntija-arvioitu) suhteellinen riski oli lumelääkkeeseen verrattuna 3,4 (95 %:n LV 1,4–8,5), kun selekoksibiannostus oli 400 mg x 2/vrk, ja 2,8 (95 %:n LV 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 %:n LV 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 (ADAP, 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 %:n LV 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 satunnaistettu 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 verisuoniturvallisuutta 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  $209 \pm 37$  mg/vrk, ibuprofeeniannos  $2\,045 \pm 246$  mg/vrk ja naprokseeniannos  $852 \pm 103$  mg/vrk.

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

Muihin riippumattomasti asiantuntija-arvioituihin tois- ja kolmoissijaisiin päätetapahtumiin lukeutuivat sydän- ja verisuonijärjestelmään, maha-suolikanavaan ja munuaisiin liittyneet hoitotulokset. Lisäksi neljä kuukautta kestävässä alitutkimuksessa keskityttiin kolmen vaikuttavan aineen vaikutuksiin verenpaineeseen mitattuna ambulatorisella verenpainemittauksella (ABPM).

**Taulukko 2. Asiantuntija-arvioidun, yhdistetyn APTC-päätetapahtuman ensisijaisen analyysi**

<b>Hoitoaikeen mukainen (intent-to-treat, ITT) analyysi (kuukauden 30 loppuun asti)</b>			
	<b>Selekoksibi 100-200 mg x 2/vrk</b>	<b>Ibuprofeeni 600-800 mg x 3/vrk</b>	<b>Naprokseeni 375-500 mg x 2/vrk</b>
N	8 072	8 040	7 969
Henkilöitä, joilla tapahtumia	188 (2,3 %)	218 (2,7 %)	201 (2,5 %)
Parivertailu	<b>Selekoksibi vs. naprokseeni</b>	<b>Selekoksibi vs. ibuprofeeni</b>	<b>Ibuprofeeni vs. naprokseeni</b>
Riskiteheyksien suhde (95 %:n luottamusväli)	0,93 (0,76–1,13)	0,86 (0,70–1,04)	1,08 (0,89–1,31)
<b>Modifioitu hoitoaikeen mukainen analyysi (mITT, hoidon aikana kuukauden 43 loppuun asti)</b>			
	<b>Selekoksibi 100-200 mg x 2/vrk</b>	<b>Ibuprofeeni 600-800 mg x 3/vrk</b>	<b>Naprokseeni 375-500 mg x 2/vrk</b>
N	8 030	7 990	7 933
Henkilöitä, joilla tapahtumia	134 (1,7 %)	155 (1,9 %)	144 (1,8 %)
Parivertailu	<b>Selekoksibi vs. naprokseeni</b>	<b>Selekoksibi vs. ibuprofeeni</b>	<b>Ibuprofeeni vs. naprokseeni</b>
Riskiteheyksien 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 verisuonirikkit 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 Farmakokineetiikka

### 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 biologista 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 karboksyylihapo 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 tutkimushenkilöllä, 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 roturyhmissä 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 valkoihoisten välillä.

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

Verrattaessa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita tutkimushenkilöihin, joilla maksan toiminta oli normaali, ensin mainituilla plasman selekoksibin huippupitoisuus lisääntyi keskimäärin 53 % ja AUC 26 %. Vastaavat arvot keskivaikeaa 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.

Selekoksibin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vain vähän kokemusta. Seleksoksin farmakokineetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mutta sen ei odoteta muuttuvan merkittävästi. Hoidettaessa munuaisten vajaatoimintapotilaita on

noudatettava varovaisuutta. Selekoksimin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

#### Eliminaatio

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Selekoksimi annettuna suun kautta annoksena  $\geq 150$  mg/kg/päivä (noin kaksi kertaa ihmisen altistuminen annoksella 200 mg kahdesti päivässä mitattuna  $AUC_{0-24}$ -arvolla) aiheutti harvinaisena tapahtumana lisääntyntä kammioväliseinäaukon ilmaantumista ja sikiövaurioita, kuten yhteenkasvaneita kylkiluita, yhteenkasvaneita ja epämuodostuneita rintalastoja, kun kaneja hoidettiin koko organogeneesin ajan. Palleatyrän annosriippuvaista lisääntymistä havaittiin rotilla, joille annettiin selekoksimia suun kautta  $\geq 30$  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 selekoksimialtistus varhaisalkiovaiheessa johti alkiokuolemiin sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen ja vähentyneeseen alkion/sikiön henkiinjäämiseen.

Selekoksimi erittyi rotan maitoon. Rotilla tehdyssä peri-/postnataalisessa tutkimuksessa havaittiin toksisia vaikutuksia poikasissa. 2 vuoden toksisuustutkimuksissa havaittiin, että suuret annokset lisäsivät urosrotilla trombooseja muualla kuin lisämunuaislaskimossa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö:

Karrageeni (E407)  
Natriumlauryylisulfaatti  
Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa (E460)  
Magnesiumstearaatti (E470b)  
Kolloidinen vedetön piidioksidi (E551)  
Talkki (E553b)

#### Kapselikuori:

*alaosa:*

Liivate (E441)  
Titaanidioksidi (E171)

*yläosa Celecoxib Sandoz 100 mg kapselit, kovat:*

Liivate (E441)  
Titaanidioksidi (E171)  
Indigokarmiini (E132).

*yläosa Celecoxib Sandoz 200 mg kapselit, kovat:*

Liivate (E441)

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

PVC/TE/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus, jossa 10 kovaa kapselia.

Pakkaus koot: 10, 20, 30, 50, 60, 90 tai 100 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S

Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

32256

32257

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.9.2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13.01.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.11.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Celecoxib Sandoz 100 mg hårda kapslar

Celecoxib Sandoz 200 mg hårda kapslar

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Celecoxib Sandoz 100 mg kapslar, hårda:

En hård kapsel innehåller 100 mg celecoxib

Hjälpämne(n) med känd effekt: En hård kapsel innehåller 6,65 mg laktos (som laktosmonohydrat).

Celecoxib Sandoz 200 mg kapslar, hårda:

En hård kapsel innehåller 200 mg celecoxib

Hjälpämne(n) med känd effekt: En hård kapsel innehåller 13,3 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Celecoxib Sandoz 100 mg kapsel, hård:

Kapsel (längd 17,7–18,3 mm): vit underdel och blå ovandel, innehållande vita till gulaktiga pellets.

Celecoxib Sandoz 200 mg kapsel, hård:

Kapsel (längd 19,1–19,7 mm): vit underdel och orange ovandel, innehållande vita till gulaktiga pellets.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

För vuxna för symtomatisk lindring vid behandling av:

- artros
- reumatoid artrit
- pelvospondylit.

Beslutet 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 symtomlindring och terapivarett bör 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 eller uppdelat på två doseringstillfällen.

Hos vissa patienter som inte får tillräcklig symtomlindring kan en högre dos på 200 mg två gånger dagligen öka effekten. Om ingen ökad effekt uppnås efter två veckors behandling bör andra behandlingsalternativ övervägas.

#### *Reumatoid artrit*

Initialt rekommenderad dygnsdos är 200 mg en gång dagligen eller 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*

Rekommenderad dygnsdos är 200 mg en gång dagligen eller uppdelat på två doseringstillfällen. Hos ett fåtal patienter som inte får tillräcklig symtomlindring 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 (>65 år)*

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

##### *Pediatrik population*

Celecoxib är inte avsett 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).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Behandling bör påbörjas med halva den 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 och därför bör dessa patienter behandlas med försiktighet (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

#### Administreringssätt

##### Oral användning

Celecoxib Sandoz kan tas med eller utan föda.

För patienter som har svårt att svälja kapslar kan innehållet i en kapsel strös på äppelmos, risvälling, yoghurt eller mosad banan. Detta görs genom att allt innehåll i kapseln omsorgsfullt töms i en struken tesked med kall eller rumstempererad äppelmos, risvälling, yoghurt eller mosad banan och intas omedelbart med ett glas vatten.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Känd överkänslighet mot sulfonamider.

- Patienter med aktivt ulcus eller gastrointestinal blödning.
- Patienter som har haft astma, akut rinit, näspolyper, angioneurotiskt ödem, urtikaria eller annan typ av allergisk reaktion vid intag av acetylsalicylsyra eller andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat), inklusive cyklooxygenas-2 (COX-2)-hämmare.
- Graviditet och fertila kvinnor om inte en effektiv preventivmetod 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 vid graviditet är okänd, men en risk kan inte uteslutas.
- Amning (se avsnitt 4.6 och 5.3).
- Gravt nedsatt leverfunktion (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 dödlig utgång, har förekommit hos patienter som behandlats med celecoxib. Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med stor risk att utveckla gastrointestinala komplikationer av NSAID-preparat: äldre, patienter som samtidigt använder andra NSAID-preparat eller trombocytageragationshämmande 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-preparat

Samtidig användning av celecoxib och ett NSAID-preparat (ej acetylsalicylsyra) ska undvikas.

##### Kardiovaskulära effekter

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

Eftersom de kardiovaskulära riskerna med celecoxib kan öka med dos och behandlingstid, 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 behandlingens längden som kan ge en ökad risk.

Patientens behov av symtomlindring och terapivaret bör utvärderas regelbundet, speciellt hos patienter med artros (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 eftersom de saknar trombocytageragationshämmande effekt.

Trombocytageragationshämmande behandling ska därför inte avbrytas (se avsnitt 5.1).

#### Vätskretention 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 eftersom prostaglandinhämning kan resultera i försämrad njurfunktion och vätskeretention. Försiktighet krävs också hos patienter som behandlas med diuretika eller som löper risk för hypovolemi.

#### Hypertoni

Liksom alla NSAID-preparat kan celecoxib utlösa hypertoni eller förvärra befintlig 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. Lämpliga medicinska kontroller bör därför utföras.

NSAID-preparat, inklusive celecoxib, kan orsaka njurskada. Kliniska studier med celecoxib har visat njurpåverkan liknande den som iakttagits med jämförda NSAID-preparat. 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-receptorantagonister samt äldre (se avsnitt 4.5). Dessa patienter ska kontrolleras noggrant under behandling med celecoxib.

Några fall av allvarliga leverreaktioner, inklusive fulminant hepatit (vissa med dödlig utgång), levernekros och leversvikt (vissa med fatal utgång eller som krävt levertransplantation) har rapporterats i samband med behandling med celecoxib. I de fall där tiden till symptomdebut rapporterades, 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 organsystemfunktioner, ska 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

Patienter som man vet är långsamma metaboliserare av CYP2C9 bör behandlas med försiktighet (se avsnitt 5.2).

#### Hudreaktioner och systemiska överkänslighetsreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, varav vissa dödliga, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har i mycket sällsynta fall rapporterats 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 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, en del 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 Sandoz 100 mg och 200 mg kapslar innehåller laktos (se avsnitt 2). Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Farmakodynamiska interaktioner

#### *Antikoagulantia*

Koagulationsparametrar bör kontrolleras hos patienter som behandlas med warfarin eller andra antikoagulantia, särskilt 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 kontrolleras noga med avseende på protrombintid, INR, särskilt de första dagarna efter insättandet eller vid förändrad dosering av celecoxib (se avsnitt 4.4).

Blödningshändelser, vissa med dödlig utgång, har rapporterats i samband med en ökning av protrombintiden, framför allt hos äldre patienter som fått celecoxib samtidigt med warfarin.

#### *NSAID-preparat eller glukokortikoider*

Samtidig användning av celecoxib och NSAID-preparat (ej acetylsalicylsyra) eller glukokortikoider kan öka risken för övre och nedre gastrointestinala komplikationer (se avsnitt 4.4).

#### *Antihypertensiva läkemedel*

NSAID-preparat kan reducera effekten av antihypertensiva läkemedel, inklusive ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister, 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-receptorantagonister och/eller diuretika kombineras med NSAID-preparat, inklusive celecoxib (se avsnitt 4.4). Kombinationen bör därför användas med försiktighet, särskilt till äldre. Patienten bör vara tillräckligt hydrerad och kontroll av njurfunktionen bör övervägas efter påbörjad samtidig behandling, samt regelbundet därefter.

I en klinisk prövning under 28 dagar på patienter med lisinoprilkontrollerad hypertoni (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. Av patienterna som behandlades med celecoxib 200 mg två gånger dagligen ansågs 48 % 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-preparat och ciklosporin eller takrolimus kan eventuellt öka den nefrotoxiska effekten av ciklosporin och 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-kärlprofylax. Liksom för andra NSAID-preparat visar studier en ökad risk för gastrointestinala sår eller andra gastrointestinala 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. Plasmakoncentrationerna av aktiva substanser som är substrat för detta enzym kan öka vid samtidig användning av celecoxib. Exempel på aktiva substanser som metaboliseras av CYP2D6 är antidepressiva (tricykliska medel och SSRI-preparat), 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 ökningsar av plasmakoncentrationerna av dextrometorfan respektive metoprolol (CYP2D6-substrat). Dessa ökningsar 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 aktiva substanser som metaboliseras av CYP2C19 är diazepam, citalopram och imipramin.

##### *Metotrexat*

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

##### *Litium*

Samtidig administrering med celecoxib 200 mg två gånger dagligen och litium 450 mg två 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.

##### *Orala preventivmedel*

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

##### *Glibenklamid/tolbutamid*

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

## *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 hos kända långsamma CYP2C9-metaboliserare (se avsnitt 4.2 och 5.2).

### *CYP2C9-hämmare och -inducerare*

Eftersom celecoxib i huvudsak metaboliseras via CYP2C9 bör halva den 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 inte 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 reproduktionstoxikologiska effekter, 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 en risk 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). Om en kvinna blir gravid under behandling ska 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. Celecoxib är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

### Fertilitet

Baserat på verkningsmekanismen 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 använda 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 biverkningar rapporterade 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 NSAID-preparat som jämförelse har cirka 7 400 patienter med artrit behandlats med celecoxib i dagliga doser upp till 800 mg varav cirka 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 högre incidens än placebo hos patienter behandlade med celecoxib 400 mg dagligen i långtidsstudier på polypprevention 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 sporadiska adenomatösa polyper).
- Biverkningar som spontanrapporterats efter godkännande för försäljning under en period när uppskattningsvis >70 miljoner patienter behandlats med celecoxib (varierande doser, behandlingstid och indikationer). Även om dessa identifierades som reaktioner i rapporter efter godkännande för försäljning, användes studiedata för att uppskatta frekvenser. Frekvenser är baserade på en kumulativ metaanalys med pooling av studier av exponering av 38 102 patienter.

**Tabell 1. Biverkningar i kliniska prövningar med celecoxib och uppföljningserfarenheter (enligt MedDRA:s terminologi)<sup>1,2</sup>**

Organ-system	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<b>Infektioner och infestationer</b>		Sinuset, övre luftvägsinfektion, faryngit, urinvägsinfektion				
<b>Blodet och lymf-systemet</b>			Anemi	Leukopeni, trombocytopeni	Pancytopeni <sup>4</sup>	
<b>Immun-systemet</b>		Överkänslighet			Anafylaktisk chock <sup>4</sup> , anafylaktisk reaktion <sup>4</sup>	
<b>Metabolism och nutrition</b>			Hyperkalemi			

<b>Organ-system</b>	<b>Mycket vanliga</b> (≥1/10)	<b>Vanliga</b> (≥1/100, <1/10)	<b>Mindre vanliga</b> (≥1/1 000, <1/100)	<b>Sällsynta</b> (≥1/10 000, <1/1 000)	<b>Mycket sällsynta</b> (<1/10 000)	<b>Ingen känd frekvens</b> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<b>Psykiska störningar</b>		Sömlöshet	Ångest, depression, trötthet	Förrirings-tillstånd, hallucinationer <sup>4</sup>		
<b>Centrala och perifera nerv-systemet</b>		Yrsel, hypertoni, huvudvärk <sup>4</sup>	Cerebral infarkt <sup>1</sup> , parestesi, sömnhighet	Ataxi, dysgeusi	Intrakraniell blödning (inklusive fatal intrakraniell blödning) <sup>4</sup> , aseptisk meningit <sup>4</sup> , epilepsi (inklusive förvärrad epilepsi) <sup>4</sup> , ageusi <sup>4</sup> , anosmi <sup>4</sup>	
<b>Ögon</b>			Dimsyn, konjunktivit <sup>4</sup>	Ögonblödning <sup>4</sup>	Retinal arteriell ocklusion <sup>4</sup> , retinal venös ocklusion <sup>4</sup>	
<b>Öron och balansorgan</b>			Tinnitus, Hörselnedsättning <sup>1</sup>			
<b>Hjärtat</b>		Hjärtinfarkt <sup>1</sup>	Hjärtsvikt, hjärtklappning, takykardi	Arytmi <sup>4</sup>		
<b>Blodkärl</b>	Hypertoni <sup>1</sup> (inklusive försämrad hypertoni)			Lungemboli <sup>4</sup> , blodvallning <sup>4</sup>	Vaskulit <sup>4</sup>	
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		Rinit, hosta, dyspné <sup>1</sup>	Bronkospasm <sup>4</sup>	Pneumonit <sup>4</sup>		

<b>Organ-system</b>	<b>Mycket vanliga</b> (≥1/10)	<b>Vanliga</b> (≥1/100, <1/10)	<b>Mindre vanliga</b> (≥1/1 000, <1/100)	<b>Sällsynta</b> (≥1/10 000, <1/1 000)	<b>Mycket sällsynta</b> (<1/10 000)	<b>Ingen känd frekvens</b> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<b>Mag-tarmkanalen</b>		Illamående <sup>4</sup> , buksmärtor, diarré, dyspepsi, flatulens, kräkningar <sup>1</sup> , dysfagi <sup>1</sup>	Förstoppning, gastrit, stomatit, gastro-intestinal inflammation (inklusive förvärring av gastro-intestinal inflammation), rapning	Gastro-intestinal blödning <sup>4</sup> , duodenalsår, ventrikelsår, esofagussår, tarmsår och tjocktarmssår, intestinal perforation, esofagit, melena, pankreatit, kolit <sup>4</sup>		
<b>Lever och gallvägar</b>			Onormal leverfunktion, förhöjning av leverenzymmer (inklusive ökning av ASAT och ALAT)	Hepatit <sup>4</sup>	Leversvikt <sup>4</sup> (i vissa fall med dödlig utgång eller som krävt levertransplantation), fulminant hepatit <sup>4</sup> (i vissa fall med dödlig utgång), levernekros <sup>4</sup> , kolestas <sup>4</sup> , kolestatisk hepatit <sup>4</sup> , gulsot <sup>4</sup>	

<b>Organ-system</b>	<b>Mycket vanliga</b> (≥1/10)	<b>Vanliga</b> (≥1/100, <1/10)	<b>Mindre vanliga</b> (≥1/1 000, <1/100)	<b>Sällsynta</b> (≥1/10 000, <1/1 000)	<b>Mycket sällsynta</b> (<1/10 000)	<b>Ingen känd frekvens</b> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Utslag, klåda (inklusive generaliserad klåda)	Urtikaria, ekkymos <sup>4</sup>	Angioödem <sup>4</sup> , alopeci, fotosensitivitet	Exfoliativ dermatit <sup>4</sup> , erythema multiforme <sup>4</sup> , Stevens-Johnsons syndrom <sup>4</sup> , toxisk epidermal nekrolys <sup>4</sup> , läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) <sup>4</sup> , akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) <sup>4</sup> , bullös dermatit <sup>4</sup>	
<b>Muskulo-skeletala systemet och bindväv</b>		Artralgi <sup>4</sup>	Muskel-spasmer (benkramper)		Myosit <sup>4</sup>	
<b>Njurar och urinvägar</b>			Ökat kreatinin i blodet, ökat urea i blodet	Akut njursvikt <sup>4</sup> , hyponatremi <sup>4</sup>	Tubulo-interstitiell nefrit <sup>4</sup> , nefrotiskt syndrom <sup>4</sup> , glomerulonefrit med minimal förändring <sup>4</sup>	
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>				Menstruationsstörning <sup>4</sup>		Kvinnlig infertilitet (minskad fertilitet hos kvinnor) <sup>3</sup>

Organ-system	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Influensalik sjukdom, perifert ödem/vätske-retention	Ödem i ansiktet bröstmärta <sup>4</sup>			
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Skada (skada vid olycksfall)				
	<sup>1</sup> Biverkningar som inträffade i polyppreventionsstudierna, hos patienter behandlade med celecoxib 400 mg dagligen i två kliniska prövningar under upp till 3 år (de kliniska prövningarna APC och PreSAP). Biverkningarna som listas ovan för polyppreventionsstudierna är endast de som tidigare noterats i undersökning efter godkännande för försäljning, eller som har inträffat mer frekvent än i de kliniska prövningarna för artrit. <sup>2</sup> Dessutom inträffade följande <i>tidigare okända</i> biverkningar i polyppreventionsstudierna, hos patienter behandlade med celecoxib 400 mg dagligen i två kliniska prövningar under upp till 3 år (de kliniska prövningarna APC and PreSAP): <b>Vanliga:</b> kärklamp, tjocktarmsbesvär, njursten, förhöjt blodkreatinin, benign prostatahyperplasi, viktökning. <b>Mindre vanliga:</b> Helicobacterinfektion, herpes zoster, erysipelas, bronkopneumoni, labyrinthit, gingivit, lipom, fläckar i synfältet, konjunktival blödning, djup ventrombos, dysfoni, hemorrojder, frekventa tarmtömningar, munsår, allergisk dermatit, ganglion, nokturi, vaginalblödning, ömhet i bröstet, underbensfraktur, ökning av natrium i blodet. <sup>3</sup> 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. <sup>4</sup> Frekvenser är baserade på en kumulativ metaanalys med pooling av studier motsvarande exponering av 38 102 patienter.					

I slutliga data (bedömda som slutliga) från prövningarna APC och PreSAP på patienter behandlade med celecoxib 400 mg dagligen under upp till 3 år (poolade data från båda studierna; se avsnitt 5.1 för resultat från de enskilda prövningarna) var den högre frekvensen jämfört med placebo för hjärtinfarkt 7,6 händelser per 1 000 patienter (mindre vanliga). Ingen högre frekvens sågs för stroke (typer inte differentierade) 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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret

## 4.9 Överdoser

Det finns ingen klinisk erfarenhet av överdosering. Engångsdoser på upp till 1 200 mg och upprepade doser på upp till 1 200 mg två gånger dagligen har administrerats till friska försökspersoner under nio dagar utan kliniskt signifikanta biverkningar. I händelse av misstänkt överdos ska lämplig symtomatisk behandling ges, t.ex. genom magsköljning, klinisk övervakning och, om nödvändigt, insättande av symtomatisk behandling. Dialys är sannolikt inte en effektiv metod för eliminering av celecoxib p.g.a. 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 bildning av tromboxan B<sub>2</sub>(TxB<sub>2</sub>)) har observerats i detta doseringsintervall hos friska frivilliga.

#### Farmakodynamiska effekter

Cyklooxygenas svarar för bildningen av prostaglandiner. Två isoformer, COX-1 och COX-2, har identifierats. COX-2 är den isoform av enzymet som induceras via proinflammatoriska stimuli och antas vara primärt involverad i bildningen av prostanoider som framkallar smärta, inflammation och feber. COX-2 är också 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 relevans vid utläkning av ulcus har inte fastställts.

Skillnaden i trombocytaggregationshämmande effekt mellan vissa COX-1-hämmande NSAID-preparat och selektiva COX-2-hämmare kan vara av klinisk signifikans hos patienter med risk för tromboemboliska reaktioner. 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 TxB<sub>2</sub>-bildning har observerats efter höga doser av celecoxib. I små flerdosstudier på friska frivilliga med 600 mg två gånger dagligen (tre 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 symtomatisk 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, dubbelblinda, kontrollerade studier har utförts inkluderande schemalagda endoskopier av övre gastrointestinalkanalen på ungefär 4 500 patienter utan initiala ulcus (doser av celecoxib 50-400 mg två gånger dagligen). I endoskopistudier med 12 veckors duration 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-veckorsstudierna var andelen patienter med endoskopiverifierade 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 dos 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 ( $\leq 325$  mg dagligen), främst som hjärt-kärlprofylax. 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 sågs 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 symtomatiskt ulcus, var incidensen signifikant lägre för celecoxibgruppen 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 ( $>20$  g/l), 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 celecoxibbehandling var oberoende av användning av acetylsalicylsyra.

I en prospektiv randomiserad säkerhetsstudie med 24-veckors duration hos patienter  $\geq 60$  år eller som tidigare haft gastroduodenala sår (användare av acetylsalicylsyra uteslutna) var andelen patienter med hemoglobinsänkning ( $\geq 20$  g/l) och/eller hematokritsänkning ( $\geq 10$  %) av definierat eller antaget GI-ursprung lägre bland de patienter som behandlades med celecoxib 200 mg två gånger dagligen ( $n=2\ 238$ ) än bland de patienter som behandlades med diklofenak SR 75 mg två gånger dagligen plus omeprazol 20 mg en gång dagligen ( $n=2\ 246$ ) (0,2 % jämfört med 1,1 % för definierat GI-ursprung,  $p=0,004$ ; 0,4 % jämfört med 2,4 % för 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 sporadiska adenomatösa polyper*

Två studier på patienter med sporadiska adenomatösa polyper utfördes med celecoxib; de kliniska prövningarna APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) och PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). Under 3 års behandling i den kliniska prövningen APC sågs en dosrelaterad ökning av kombinerad endpoint, som kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, eller stroke (fastställd), med celecoxib jämfört med placebo. Den 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 % CI 1,4-8,5), med celecoxib 400 mg två gånger dagligen och

2,8 % (95 % CI 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 celecoxibdoser 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. Incidensen för hjärtinfarkt var 1,1 % (8/717 patienter) med celecoxib 200 mg två gånger dagligen och 1,2 % (13/1 070 patienter) med placebo.

*Prospektiv randomiserad utvärdering av den integrerade säkerheten av celecoxib jämfört med ibuprofen och naproxen (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen)*

PRECISION-studien var en dubbelblind studie med avseende på kardiovaskulär säkerhet hos patienter med artros eller reumatoid artrit som hade hög risk för kardiovaskulär sjukdom, där man jämförde celecoxib (200–400 mg dagligen) med naproxen (750–1 000 mg dagligen) och ibuprofen (1 800–2 400 mg dagligen). Det primära effektmåttet, Antiplatelet Trialists Collaboration (APTC), 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, 2045±246 mg/dag för ibuprofen och 852±103 mg/dag för naproxen.

För det primära effektmåttet uppfyllde celecoxib, jämfört med naproxen eller ibuprofen, samtliga förspecifierade 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 (ABPM).

**Tabell 2. Primär analys av det verifierade sammansatta effektmåttet APTC**

<b>Intent-To-Treat analys (ITT, till och med månad 30)</b>			
	<b>Celecoxib 100-200 mg x 2/dag</b>	<b>Ibuprofen 600-800 mg x 3/dag</b>	<b>Naproxen 375-500 mg x 2/dag</b>
N	8 072	8 040	7 969
Deltagare med händelser	188 (2,3 %)	218 (2,7 %)	201 (2,5 %)
Parvis jämförelse	<b>Celecoxib vs. naproxen</b>	<b>Celecoxib vs. ibuprofen</b>	<b>Ibuprofen vs. naproxen</b>
HR (95 % CI)	0,93 (0,76; 1,13)	0,86 (0,70; 1,04)	1,08 (0,89; 1,31)
<b>Modifierad Intent-To-Treat analys (mITT, på behandling till och med månad 43)</b>			

	<b>Celecoxib 100-200 mg x 2/dag</b>	<b>Ibuprofen 600-800 mg x 3/dag</b>	<b>Naproxen 375-500 mg x 2/dag</b>
N	8 030	7 990	7 933
Deltagare med händelser	134 (1,7 %)	155 (1,9 %)	144 (1,8 %)
Parvis jämförelse	<b>Celecoxib vs. naproxen</b>	<b>Celecoxib vs. ibuprofen</b>	<b>Ibuprofen vs. naproxen</b>
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 600–800 mg 3 gånger dagligen eller naproxen i dosintervallet 375–500 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 reducerad hos individer med genetiska polymorfismer som leder till reducerad enzymaktivitet, såsom för de homozygota för CYP2C9\*3-polymorfismen. I en farmakokinetisk studie med 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 dag 7 cirka 4 respektive 7 gånger högre hos patienter genotypade som CYP2C9\*3/\*3 jämfört med andra genotyper.  $AUC_{0-24}$  för en enkeldos ökade cirka 3 gånger jämfört med normala metaboliserare i tre separata enkeldosstudier 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 afroamerikaner och kaukasier.

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

Jämfört med personer med normal leverfunktion hade patienter med lätt nedsatt leverfunktion en genomsnittlig ökning av  $C_{max}$  på 53 % och AUC på 26 % för 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 albuminvärden. Behandling bör påbörjas med halva den rekommenderade dosen till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (serumalbumin 25–35 g/l). Patienter med gravt nedsatt leverfunktion (serumalbumin <25 g/l) har inte studerats och celecoxib är kontraindicerat i denna patientgrupp.

Erfarenheten av celecoxib vid nedsatt njurfunktion är begränsad. Celecoxibs farmakokinetik har inte 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. Användning av celecoxib är kontraindicerad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

### 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. Halveringstiden är 8-12 timmar. Plasmakoncentration vid steady state uppnås inom 5 dagars behandling.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Icke-kliniska säkerhetsuppgifter från gängse studier avseende upprepad dostoicitet, mutagenitet eller karcinogenitet 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  $\geq 150$  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  $\geq 30$  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 råttor. I en peri-postnatal studie på råttor observerades toxicitet hos avkomman.

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll:

Karragenan (E407)

Natriumlaurilsulfat

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Magnesiumstearat (E470b)

Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)

Talk (E553b)

Kapselskal:

*Underdel:*

Gelatin (E441)

Titandioxid (E171)

*Överdel Celecoxib Sandoz 100 mg kapsel, hård:*

Gelatin (E441)

Titandioxid (E171)

Indigokarmin (E132).

*Överdel Celecoxib Sandoz 200 mg kapsel, hård:*

Gelatin (E441)

Titandioxid (E171)

Järnoxid, röd (E172)

Järnoxid, gul (E172)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/TE/PVDC/ALU-blisters med 10 hårda kapslar.

Förpackningsstorlekar: 10, 20, 30, 50, 60, 90 eller 100 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

32256

32257

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 23.9.2014

Datum för den senaste förnyelsen: 13.01.2016

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

27.11.2020