

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Celecoxib Actavis 100 mg hörð hylki  
Celecoxib Actavis 200 mg hörð hylki

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 100 mg af celecoxibi.  
Hjálparefni með þekkta verkun: hvert hylki inniheldur 23,56 mg af laktósa (sem einhýdrat).  
Hvert hylki inniheldur 200 mg af celecoxibi.  
Hjálparefni með þekkta verkun: hvert hylki inniheldur 47,12 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Ógegnsæ, hörð hvít hylki, stærð 2 (u.þ.b. 18 mm). Hylkjabolur er með blárrí rönd og hvítum texta „C9OX-100“. Hylkið er fyllt með hvítu til beinhvítu dufti.

Ógegnsæ, hörð hvít hylki, stærð 1 (u.þ.b. 19 mm). Hylkjabolur er með gulrí rönd og hvítum texta „C9OX-200“. Hylkið er fyllt með hvítu til beinhvítu dufti.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Celecoxib Actavis er ætlað fullorðnum til meðhöndlunar á einkennum slitgigtar, iktsýki og hryggigtar.

Ákvörðun um að ávísa sérhæfðum cyclooxygenasa-2 (COX-2) hemli skal grundvallast á mati á heildaráhættu hvers sjúklings (sjá kafla 4.3 og 4.4).

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

Vegna þess að hætta á hjarta- og æðasjúkdómum af völdum celecoxibs getur hugsanlega aukist með auknum skömmtum og aukinni meðferðarlengd, á meðferðartími að vera eins stuttur og mögulegt er og nota á minnsta virkan sólarhringsskammt. Endurmeta á reglulega þörf sjúklings fyrir verkjastillingu og svörun við meðferð, einkum hjá sjúklingum með slitgigt (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.8 og 5.1).

##### *Slitgigt*

Ráðlagður sólarhringsskammtur er yfirleitt 200 mg einu sinni á sólarhring eða skipt í tvo skammta. Hjá sumum sjúklingum þar sem ekki dregur nægilega vel úr einkennum getur verið ávinningur í því að nota 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Ef lækningalegur ávinningur hefur ekki náðst eftir 2 vikur ætti að íhuga önnur meðferðarúrræði.

##### *Iktsýki*

Ráðlagður upphafssólarhringsskammtur er 200 mg skipt í tvo skammta. Síðar meir má, ef þörf krefur, auka skammtinn í 200 mg tvisvar á sólarhring. Ef lækningalegur ávinningur hefur ekki náðst eftir 2 vikur ætti að íhuga önnur meðferðarúrræði.

### *Hryggikt*

Ráðlagður sólarhringsskammtur er 200 mg einu sinni á sólarhring eða skipt í tvo skammta. Hjá fáeinum sjúklingum þar sem ekki dregur nægilega vel úr einkennum getur verið ávinningur í því að nota 400 mg einu sinni á sólarhring eða skipt í tvo skammta. Ef lækningalegur ávinningur hefur ekki náðst eftir 2 vikur ætti að íhuga önnur meðferðarúrræði.

Ráðlagður hámarksskammtur á sólarhring, fyrir allar ábendingarnar, er 400 mg.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Eins og hjá fullorðnum ætti að nota 200 mg á sólarhring í upphafi. Síðar meir má, ef þörf krefur, auka skammtinn í 200 mg tvisvar á sólarhring. Gæta skal sérstakrar varúðar hjá öldruðum sem eru innan við 50 kg að líkamsþyngd (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Hefja skal meðferð með helmingi ráðlagðs skammts hjá sjúklingum með staðfesta í meðallagi skerta lifrarstarfsemi sem hafa 25-35 g/l af albúmíni í sermi. Hvað þennan sjúklingahóp varðar liggur einungis fyrir reynsla frá sjúklingum með skorpulifur (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Reynsla af notkun celecoxibs handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi er takmörkuð og skal því meðhöndla slíka sjúklinga með varúð (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

#### *Börn*

Celecoxib er ekki ætlað börnum.

#### *Einstaklingar með skert CYP2C9 umbrot*

Gæta skal varúðar við gjöf celecoxibs handa sjúklingum sem vitað eða grunað er að hafi skert CYP2C9 umbrot, byggt á arfgerð eða fyrri sögu/reynslu með öðrum CYP2C9 hvarfefnum, þar sem hættan á skammtaháðum aukaverkunum eykst. Íhuga skal að minnka minnsta ráðlagðan skammt um helming (sjá kafla 5.2).

### Lyfjagjöf

Taka má celecoxib með eða án matar.

Til inntöku.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Þekkt ofnæmi fyrir sulphonamidum.

Virkt ætisár eða blæðingar í meltingarvegi.

Sjúklingar sem hafa fengið astma, bráða nefslímubólgu, nefsepa (nasal polyyps), ofsabjúg (angioneurotic oedema), ofsakláða eða annars konar ofnæmisviðbrögð eftir notkun asetýlsalisýlsýru eða annarra bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) þar með taldir COX-2 (cyclooxygenasa-2) hemlar.

Á meðgöngu og hjá konum á barneignaraldri, nema notuð sé örugg getnaðarvörn (sjá kafla 4.6). Hjá þeim tveimur dýrategundum sem hafa verið rannsakaðar hefur komið í ljós að celecoxib getur valdið vansköpunum (sjá kafla 4.6 og 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir þungaðar konur er ekki þekkt en ekki er unnt að útiloka hana.

Brjóstgjöf (sjá kafla 4.6 og 5.3).

Alvarlega skert lifrarstarfsemi (albúmín í sermi <25 g/l eða Child-Pugh ≥10).

Sjúklingar með áætlaða kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.

Bólgusjúkdómur í þörmum.

Hjartabilun (congestive heart failure (NYHA II-IV)).

Staðfestur hjartasjúkdómur vegna blóðþurrðar, sjúkdómar í útlægum slagæðum og/eða heilaeðasjúkdómur.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Áhrif á meltingarveg

Fylgikvillar í efri og neðri hluta meltingarvegar (rof, sár eða blæðingar) hafa komið fram hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með celecoxibi, og hafa stundum verið banvænir.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru í mestri hættu á að fá aukaverkanir frá meltingarvegi í tengslum við notkun bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID); aldraðir, sjúklingar sem samhliða nota önnur bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), lyf sem hindra samloðun blóðflagna (svo sem asetýlsalisýlsýru) eða sykurstera, sjúklingar sem nota áfengi og sjúklingar með sögu um sjúkdóm í meltingarvegi, t.d sár eða blæðingu.

Enn frekari hættu er á aukaverkunum frá meltingarvegi (sár í meltingarvegi eða aðrir fylgikvillar í meltingarvegi) þegar celecoxib er notað samhliða asetýlsalisýlsýru (jafnvel í litlum skömmtum). Í langtíma klínískum rannsóknum hefur ekki verið sýnt fram á marktækan mun hvað varðar aukaverkanir í meltingarvegi við notkun sérhæfðra COX-2 hemla og asetýlsalisýlsýru annars vegar og bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) og asetýlsalisýlsýru hins vegar (sjá kafla 5.1).

##### Samhliða notkun bólgueyðandi gigtarlyfja

Forðast skal samhliða notkun celecoxibs og bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) sem ekki innihalda asetýlsalisýlsýru.

##### Áhrif á hjarta- og æðakerfi

Aukinn fjöldi alvarlegra hjarta- og æðasjúkdóma, aðallega hjartadrep, kom í ljós í langtíma samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með kirtilsepa (sporadic adenomatous polyps) sem fengu 200 mg tvisvar á sólarhring og 400 mg tvisvar á sólarhring af celecoxibi, samanborið við lyfleysu (sjá kafla 5.1).

Vegna þess að hættu á hjarta- og æðasjúkdómum af völdum celecoxibs getur hugsanlega aukist með auknum skömmtum og aukinni meðferðarlengd skal meðferðartími að vera eins stuttur og mögulegt er og nota skal minnsta virka sólarhringsskammt. Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), þ.m.t. sérhæfðir COX-2 hemlar, hafa verið tengd við aukna hættu á aukaverkunum á hjarta og æðar og segamyndun við langtímanotkun. Ekki er vitað nákvæmlega hve mikil áhættan er eftir stakan skammt. Jafnframt er sú meðferðarlengd sem tengist aukinni hættu ekki heldur alveg þekkt. Endurmeta á reglulega þörf sjúklings fyrir linun einkenna og svörun við meðferð, einkum hjá sjúklingum með slitgigt (sjá kafla 4.2, 4.3, 4.8 og 5.1).

Sjúklinga með marktæka áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómum (t.d. háþrýsting, blóðfituhækkun, sykursýki, reykingar) skal ekki meðhöndla með celecoxibi nema að vel athuguðu máli (sjá kafla 5.1). Sértækir COX-2 hemlar koma ekki í stað fyrirbyggjandi notkunar asetýlsalisýlsýru gegn hjarta- og æðasjúkdómum af völdum segareka, því þeir hamla ekki samloðun blóðflagna. Því skal ekki hætta meðferð með lyfjum sem hamla samloðun blóðflagna (sjá kafla 5.1).

### Vökvasöfnun og bjúgur

Eins og við á um önnur lyf sem hemja nýmyndun prostaglandína hefur sést vökvasöfnun og bjúgur hjá sjúklingum sem nota celecoxib. Því skal nota celecoxib með varúð handa sjúklingum með sögu um hjartabilun, vanstarfsemi vinstri slegils eða háþrýsting og hjá sjúklingum sem eru með bjúg af einhverri annarri ástæðu, þar sem að hömlun prostaglandína getur haft í för með sér versnandi nýrnastarfsemi og vökvasöfnun. Einnig skal gæta varúðar hjá sjúklingum sem nota þvagræsilyf eða geta af öðrum orsökum verið í hættu á að verða fyrir blóðþurrð.

### Háþrýstingur

Eins og við á um öll bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), getur celecoxib leitt til nýgengis háþrýstings eða versunar á háþrýstingi sem þegar er til staðar, sem hvort um sig getur leitt til aukinnar tíðni hjarta- og æðasjúkóma. Því skal fylgjast náið með blóðþrýstingi við upphaf meðferðar með celecoxibi og á meðan meðferð stendur.

### Áhrif á nýru og lifur

Hjá öldruðum eru meiri líkur á skertri nýrna- eða lifrarástæðu og sér í lagi skertri hjartastarfsemi, og því skulu lækningar hafa viðeigandi eftirlit með sjúklingunum.

Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), þar með talið celecoxib, geta valdið eitruverkun á nýru. Í klínískum rannsóknum var sýnt fram á að celecoxib hefur svipuð áhrif á nýru og þau bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) sem miðað var við. Þeir sjúklingar sem eru í mestri hættu á eitruverkun á nýru eru sjúklingar sem hafa skerta nýrnastarfsemi, eru með hjartabilun, eru með lifrabilun, þeir sem eru að taka inn þvagræsilyf, ACE-hemla eða angiotensín II viðtakablokka (ARB) og aldrafarar (sjá kafla 4.5). Fylgjast skal náið með þessum sjúklingum meðan á celecoxibmeðferð stendur.

Í tengslum við notkun celecoxibs hefur verið greint frá nokkrum tilvikum alvarlegra áhrifa á lifur, þar á meðal svæsinni lifrabólgu (í sumum tilvikum banvæn), drepri í lifur og lifrabilun (í sumum tilvikum banvæn eða krafðist lifrarígræðslu). Í þeim tilvikum þar sem greint var frá því hvenær áhrifin komu fram, komu flestar alvarlegustu aukaverkanirnar á lifur fram innan eins mánaðar frá því að meðferð með celecoxibi hófst (sjá kafla 4.8).

Ef starfsemi einhverra ofanefndra líffæra versnar hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur, á að gera viðeigandi ráðstafanir og íhuga hvort hætta eigi meðferð með celecoxibi.

### Hömlun CYP2D6

Celecoxib hamlar CYP2D6. Enda þótt það sé ekki öflugur hemill þessa ensíms kann að vera nauðsynlegt að minnka skammta þeirra lyfja sem skömmtuð eru einstaklingsbundið og umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6 (sjá kafla 4.5).

### Einstaklingar með skert CYP2C9 umbrot

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga sem vitað er að hafa skert CYP2C9 umbrot (sjá kafla 5.2).

### Áhrif á húð og altæk ofnæmisviðbrögð

Örsjaldan hefur verið greint frá alvarlegum áhrifum á húð, sumum banvænum, þar með talið skinnflagningsbólgu, Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardrepi í húðþekju í tengslum við notkun celecoxibs (sjá kafla 4.8). Svo virðist sem sjúklingar séu í mestri hættu fyrir þessum aukaverkunum í byrjun meðferðar: í flestum tilvikum hafa þessi einkenni byrjað að koma fram á fyrsta mánuði meðferðar. Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum (að meðtöldu bráðaofnæmi, ofnæmisbjúg og lyfjaútbrotum með rauðkyrningageri og almennum einkennum (DRESS) eða ofnæmisheilkenni) hjá sjúklingum sem fengu celecoxib (sjá kafla 4.8). Sjúklingar með sögu um ofnæmi fyrir sulphonamidum eða ofnæmi fyrir einhverju lyfi eru hugsanlega í meiri hættu að fá alvarleg áhrif á húð eða ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.3). Hætta skal notkun celecoxibs strax og fram koma húðútbrot, sár í slímhúð eða einhverjar aðrar vísbendingar um ofnæmi.

## Almennt

Celecoxib getur dulið hita og önnur merki um bólgu.

## Notkun með blóðþynningarlyfjum til inntöku

Greint hefur verið frá alvarlegum blæðingum hjá sjúklingum sem jafnframt nota warfarín og hafa þær í sumum tilvikum verið banvænar. Greint hefur verið frá lengingu prótrombín tíma (INR) við samhliða meðferð. Þess vegna er mikilvægt að fylgjast vel með sjúklingum sem fá blóðþynningarlyf af warfarín-/kúmaríngerð til inntöku, sérstaklega þegar meðferð með celecoxibi er hafin eða celecoxib-skammtinum er breytt (sjá kafla 4.5). Samhliða notkun blóðþynningarlyfja með bólgueyðandi gígarlyfjum (NSAID) getur aukið hættuna á blæðingu. Gæta skal varúðar þegar celecoxib er notað samhliða warfaríni eða öðrum blóðþynningarlyfjum til inntöku, þ.m.t. nýrri blóðþynningarlyfjum (t.d. apixabani, dabigatrani og rivaroxabani).

## Hjálparefni

### *Laktósi*

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósavanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

### *Natríum*

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hörðu hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Lyfhrifamilliverkanir

#### *Blóðþynningarlyf*

Fylgjast skal með blóðstorkuvirkni, einkum fyrstu dagana eftir að celecoxibmeðferð hefst eða henni er breytt hjá sjúklingum sem nota warfarín eða önnur blóðþynningarlyf, þar sem þessir sjúklingar eru í aukinni hættu á að fá blæðingafylgikvilla. Þess vegna er mikilvægt að fylgjast vel með prótrombín tíma (INR) hjá sjúklingum sem nota blóðþynningarlyf til inntöku, sérstaklega fyrstu dagana eftir að meðferð með celecoxibi hefst og þegar henni er breytt (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá blæðingum í tengslum við lengingu prótrombín tíma, einkum hjá öldruðum sjúklingum sem nota samhliða warfarín og celecoxib og hefur þetta í sumum tilvikum verið banvænt.

#### *Háþrýstingslyf*

Bólgueyðandi gígarlyf (NSAID) geta dregið úr virkni háþrýstingslyfja, þ.m.t. ACE-hemla, angíótensín II-viðtakablokka, þvagræsilyfja og beta-blokka. Eins og við á um bólgueyðandi gígarlyf (NSAID) getur hætta á bráðri nýrnabilun, sem venjulega gengur til baka, aukist hjá sumum sjúklingum sem eru með skerta nýrnastarfsemi (t.d. sjúklingar með vessapurrd, sjúklingar á þvagræsilyfjum eða aldraðir sjúklingar) við samhliða notkun ACE-hemla, angíótensín II-viðtakablokka og/eða þvagræsilyfja og bólgueyðandi gígarlyfja (NSAID), þar með talið celecoxib (sjá kafla 4.4). Þess vegna skal gæta varúðar við samhliða gjöf þessara lyfja, sérstaklega hjá öldruðum. Gefa skal sjúklingum nægan vökva og íhuga eftirlit með nýrnastarfsemi eftir að samhliða gjöf er hafin og reglulega þar á eftir.

Í klínískri rannsókn, sem stóð yfir í 28 daga hjá sjúklingum sem fengu lísinopríl við fyrsta- og annars stigs háþrýstingi, leiddi gjöf 200 mg af celecoxibi tvisvar á sólarhring ekki til klínískrar aukningar á miðgildi slagbils- eða þanbilsblóðþrýstings á sólarhring, ákvarðað með 24-klukkustunda blóðþrýstingsmælingu, samanborið við meðferð með lyfleysu. Hjá sjúklingum sem gefið var 200 mg af celecoxibi tvisvar á sólarhring, var álitid að 48% svöruðu ekki meðferð með lísinopríli í lokaheimsókn á rannsóknarsetur (skilgreint annaðhvort sem þanbils blóðþrýstingur >90 mmHg eða þanbils blóðþrýstingur aukning >10% samanborið við grunnlínu), samanborið við 27% sjúklinga sem fengu lyfleysu; munurinn var tölfraðilega marktækur.

### *Ciclósporín og tacrolimus*

Samhliða notkun bólgueyðandi gígtarlyfja og ciclósporíns eða tacrolimus getur aukið eiturverkanir ciclósporíns eða tacrolimus á nýru. Því skal fylgjast náið með nýrnastarfsemi þegar celecoxib er notað samhliða öðru hvoru þessara lyfja.

### *Asetýlsalisýlsýra*

Nota má celecoxib samhliða litlum skömmtum af asetýlsalisýlsýru en það kemur þó ekki í stað asetýlsalisýlsýru sem notuð er sem fyrirbyggjandi meðferð við hjarta- og æðasjúkdómum.

Eins og við á um önnur bólgueyðandi gígtarlyf benda rannsóknir til að samhliða notkun celecoxibs og lítilla skammta asetýlsalisýlsýru leiði til aukinnar hættu á sáramyndun í meltingarvegi og öðrum fylgikvillum í meltingarvegi, samanborið við celecoxib eitt sér (sjá kafla 5.1).

### Lyfjahvarfamilliverkanir

#### *Áhrif celecoxibs á önnur lyf*

##### Hömlun CYP2D6

Celecoxib hemur CYP2D6. Við samhliða meðferð með celecoxibi getur plasmabættni þeirra lyfja sem eru hvarfefni þessa ensíms aukist. Meðal lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6 eru þunglyndislyf (þríhringlaga og SSRI), sefandi lyf (neuroleptics), lyf við hjartsláttartruflunum og fleiri. Þegar byrjað er á samhliða meðferð með celecoxibi þarf hugsanlega að minnka skammt CYP2D6 hvarfefna sem skömmtuð eru einstaklingsbundið, eða auka skammtinn þegar meðferð með celecoxibi er hætt.

Samhliða notkun celecoxibs 200 mg tvisvar á sólarhring leiddi til 2,6- og 1,5-faldrar aukningar á plasmabættni dextromethorphan og metoprolols (CYP2D6 hvarfefni), í sömu röð. Þessar hækkningar eru vegna hömlunar celecoxibs á umbrotum CYP2D6 hvarfefnisins.

##### Hömlun CYP2C19

*In vitro* rannsóknir gefa til kynna að celecoxib geti hamlað CYP2C19 hvöttum umbrotum.

Klínískt mikilvægi þessara *in vitro* vísbendinga er ekki þekkt. Dæmi um lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C19 eru díazepam, cítalópram og imipramín.

##### Methótrexat

Hjá sjúklingum með iktsýki hafði celecoxib engin tölfræðilega marktæk áhrif á lyfjahvörf (plasma- og nýrnaúthreinsun) methótrexats (í þeim skömmtum sem notaðir eru við gígt). Engu að síður skal fhluga viðeigandi eftirlit með eiturverkunum tengdum methótrexati þegar þessi tvö lyf eru notuð samhliða.

##### Lítúm

Hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu celecoxib 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring og lítúm 450 mg tvisvar sinnum á sólarhring jókst  $C_{max}$  lítúms að meðaltali um 16% og flatarmálið undir þéttiferli (AUC) lítúms jókst að meðaltali um 18%. Í upphafi og við lok meðferðar með celecoxibi skal því fylgjast náið með sjúklingum sem nota lítúm.

##### Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Í milliverkanarannsókn hafði celecoxib engin marktæk klínísk áhrif á lyfjahvörf getnaðarvarnarlyfja til inntöku (1 mg norethisteron/35 míkrogrömm ethinylestradiol).

##### Glibenclamid/tolbutamid

Celecoxib hefur ekki áhrif á lyfjahvörf tolbutamids (CYP2C9 hvarfefni) eða glibenclamids í þeim mæli að það skipti klínísku máli.

##### Áhrif annarra lyfja á celecoxib

##### Einstaklingar með skert CYP2C9 umbrot

Hjá sjúklingum sem eru með skert CYP2C9 umbrot og sýna aukna altæka útsetningu fyrir celecoxibi getur samhliða meðferð með CYP2C9 hemlum, svo sem fluconazoli, valdið frekari aukningu á útsetningu fyrir celecoxibi. Forðast skal slíkar samsetningar hjá sjúklingum sem vitað er um að eru með skert CYP2C9 umbrot (sjá kafla 4.2 og 5.2).

#### CYP2C9 hemlar og hvatar

Þar sem celecoxib umbrotnar að langmestu leyti fyrir tilstilli CYP2C9 skal nota helming ráðlagðs skammts hjá sjúklingum sem nota flúconazól. Samhliða notkun staks 200 mg skammts celecoxibs og flúconazóls 200 mg, sem er öflugur CYP2C9 hemill, einu sinni á sólarhring leiddi til þess að  $C_{max}$  celecoxibs jókst að meðaltali um 60% og AUC jókst að meðaltali um 130%. Plasmabéttni celecoxibs getur minnkað við samhliða notkun CYP2C9 hvata, svo sem rifampicíns, carbamazepíns og barbitúrlyfja.

#### Ketóconazól og sýrubindandi lyf

Þess hefur ekki orðið vart að ketóconazól eða sýrubindandi lyf hafi áhrif á lyfjahvörf celecoxibs.

#### Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Í dýraránnsóknnum (rottur og kanínur) hafa sést eitruverkanir á æxlun, þ.á m. fósturskemmdir (sjá kafla 4.3 og 5.3). Hömlun á nýmyndun prostaglandína getur haft neikvæð áhrif á meðgöngu. Upplýsingar úr faraldsfræðilegum rannsóknum benda til aukinnar hættu á sjálfkrafa fósturláti eftir notkun hemla á nýmyndun prostaglandína snemma á meðgöngu. Hugsanleg hættu fyrir menn er ekki þekkt en ekki er unnt að útiloka hana. Eins og önnur lyf sem hemja nýmyndun prostaglandína getur celecoxib valdið legtrengdu (uterine inertia) og ótímabærri lokun á slagæðarás (ductus arteriosus) á síðasta þriðjungi meðgöngu.

Notkun bólgueyðandi gigtarlyfja, þ.m.t. celecoxibs, á öðrum eða síðasta þriðjungi meðgöngu getur leitt til skertrar nýrnastarfsemi hjá fósturinu, sem getur valdið minnkun á legvatni og í alvarlegum tilvikum legvatnspurrð. Slík áhrif geta komið fram stuttu eftir að meðferð er hafin og þau eru oftast afturkræf.

Þungun og hugsanleg þungun er frábending fyrir gjöf celecoxibs (sjá kafla 4.3 og 4.4). Verði kona þunguð í meðferð með celecoxibi skal hætta meðferðinni.

#### Brjóstgjöf

Hjá rottum útskilst celecoxib í mjólk í þéttni sem svarar til plasmabéttni. Gjöf celecoxibs til takmarkaðs fjölda kvenna sem voru með barn á brjósti hefur sýnt fram á að celecoxib skilst í mjög litlu magni út í brjóstamjólk. Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota celecoxib.

#### Frjósemi

Míðað við verkunarháttinn getur notkun bólgueyðandi gigtarlyfja, þar á meðal celecoxibs, frestað eða komið í veg fyrir rof í eggþúi, sem hefur verið tengt við tímabundna ófrjósemi hjá sumum konum.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Sjúklingar sem finna fyrir sundli, svima eða syfju þegar þeir nota celecoxib eiga ekki að aka bifreið eða nota vélar.

## 4.8 Aukaverkanir

**Tafla 1** sýnir aukaverkanir skráðar eftir líffæraflokkum og raðað eftir tíðni, og endurspegla rannsóknarniðurstöður frá eftirfarandi heimildum:

- Aukaverkanir sem greint hefur verið frá hjá sjúklingum með slitgigt og liðagigt, í tíðni sem er hærri en 0,01% og hærri en það sem greint var frá fyrir lyfleysu í 12 stýrðum rannsóknum með lyfleysu og/eða virku lyfi, sem stóðu yfir í 12 vikur með sólarhringsskammti af celecoxibi frá 100 mg upp í 800 mg. Í viðbótarrannsóknum, þar sem notuð voru ósértæk bólgueyðandi gigtarlyf (non-selective NSAID) til samanburðar, hafa um það bil 7.400 gigtarsjúklingar verið meðhöndlaðir með celecoxibi í sólarhringsskömmtum allt að 800 mg, þar á meðal hafa um það bil 2.300 sjúklingar verið meðhöndlaðir í eitt ár eða lengur. Þær aukaverkanir sem komu fram hjá celecoxibi í þessum viðbótarrannsóknum voru í samræmi við þær aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum með slitgigt og liðagigt og skráðar eru í **Töflu 1**.
- Aukaverkanir skráðar í tíðni sem er hærri en fyrir lyfleysu hjá sjúklingum sem fengu celecoxib 400 mg á sólarhring, í langtíma forvarnarrannsóknum á kirtilsepageri (polyp prevention trials) sem stóð yfir í allt að 3 ár (APC-rannsóknin (Adenoma Prevention with Celecoxib) og PreSAP-rannsóknin (Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps)); sjá kafla 5.1, Öryggi á hjarta- og æðakerfi – Langtímarannsóknir á sjúklingum með stakstæð kirtilsepager).
- Aukaverkanir eftir markaðssetningu sem greint hefur verið frá á tímabili þegar áætlað var að >70 milljón sjúklingar væru á meðferð með celecoxibi (margs konar skammtar, meðferðarlengdir og ábendingar). Þó að þessar aukaverkanir hafi komið fram eftir markaðssetningu lyfsins voru rannsóknargögn notuð til að áætla tíðni þeirra. Tíðni byggir á heildar safngreiningu (cumulative meta-analysis) rannsókna þar sem 38.102 sjúklingar voru útsettir fyrir lyfinu.

**Tafla 1. Aukaverkanir í klínískum rannsóknum með celecoxibi og eftir markaðssetningu (MedDRA flokkun)<sup>1,2</sup>**

Líffæra-flokkur	Tíðni lyfjatengdra aukaverkana					
	Mjög algengar (≥1/10)	Algengar (≥1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000)	Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrir-liggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Skútabólga, sýkingar í efri hluta öndunarvegjar, kokkbólga, þvagfærasýkingar				
Blóð og eitlar			Blóðleysi	Hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð	Blóðfrumnafæð <sup>4</sup>	
Ónæmiskerfi		Ofnæmi			Bráðaofnæmislost <sup>4</sup> , bráðaofnæmi <sup>4</sup>	
Efnaskipti og næring			Blóðkalíum-hækkun			
Geðræn vandamál		Svefnleysi	Kvíði, þunglyndi, þreyta	Ruglástand, ofskynjanir <sup>4</sup>		



<b>Taugakerfi</b>		Sundl, ofstæling, höfuðverkur <sup>4</sup>	Fleygdrep í heila <sup>1</sup> , náladofi, svefnhöfgi	Ósamhæfing vöðva-hreyfinga, bragðtruflun	Innankúpublæðing (þ.m.t. banvæn innankúpu-blæðing) <sup>4</sup> , heilahimnubólga án baktería í blóði <sup>4</sup> , flogaveiki (þ.m.t. versnandi flogaveiki) <sup>4</sup> , bragðskynmissir <sup>4</sup> , þefstol <sup>4</sup>	
<b>Augu</b>			Þokusýn, tárubólga <sup>4</sup>	Augnblæðing <sup>4</sup>	Sjónuslagæðarlokun <sup>4</sup> , bláæðarlokun <sup>4</sup>	
<b>Eyru og völundarhús</b>			Eyrnasuð, minnkuð heyrn <sup>1</sup>			
<b>Hjarta</b>		Hjartadrep <sup>1</sup>	Hjartabilun, hjartsláttarónot, hraðtaktur	Hjartsláttar-óregla <sup>4</sup>		
<b>Æðar</b>	Háþrýstingur <sup>1</sup> (þ.m.t. versnandi háþrýstingur)			Lungnasegarek <sup>4</sup> , andlitsroði <sup>4</sup>	Æðabólga <sup>4</sup>	
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>		Nefslímu-bólga, hósti, andnauð <sup>1</sup>	Berkjukrampi <sup>4</sup>	Lungnabólga <sup>4</sup>		
<b>Meltingarfæri</b>		Ógleði <sup>4</sup> , kviðverkir, niðurgangur, meltingar-truflun, vindgangur, uppköst <sup>1</sup> , kyngingar-tregða <sup>1</sup>	Hægðatregða, magabólga, munnbólga, bólga í meltingarvegi (þ.m.t. versnun bólgu í meltingarvegi), ropi	Blæðingar í meltingarvegi <sup>4</sup> , Skeifugarnarsár, magasár, sár í vélinda, sár í þörmum, sár í ristli, rof í þörmum, vélindisbólga, sortusaur, brisbólga, ristilbólga <sup>4</sup>		
<b>Lifur og gall</b>			Óeðlileg lifrarstarfsemi, hækkun á lifrarenímum (þ.m.t. hækkuð gildi transamínasa (SGOT og SGPT))	Lifrabólga <sup>4</sup>	Lifrabilun <sup>4</sup> (í sumum tilvikum banvæn eða krafðist lifrarígræðslu), svæsin lifrabólga <sup>4</sup> , (í sumum tilvikum banvæn), drep í lifur <sup>4</sup> , gallteppa <sup>4</sup> , gallteppulifrabólga <sup>4</sup> , gula <sup>4</sup>	

<b>Húð og undirhúð</b>		Útbrot, kláði (þ.m.t. útbreiddur kláði)	Ofsakláði, flekkblæðing <sup>4</sup>	Ofnæmis- bjúgur <sup>4</sup> , hármíssir, ljósnæmi	Skinnflagnings- bólga <sup>4</sup> , regnbogaroðasótt <sup>4</sup> , Stevens-Johnson heilkenni <sup>4</sup> , eitrunardreplos húðþekju <sup>4</sup> , lyfjaútbrot með fjölgun eosínfla og áhrifum á allan líkamann (DRESS) <sup>4</sup> , bráð, dreifð húðútbrot með vilsblöðrum (AGEP) <sup>4</sup> , blöðruútpot <sup>4</sup>	
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>		Liðverkur <sup>4</sup>	Vöðvakrampar (sinadráttur)		Vöðvaþroti <sup>4</sup>	
<b>Nýru og þvagaferi</b>			Aukning kreatíníns í blóði, aukning þvagefnis í blóði	Bráð nýrnabilun <sup>4</sup> , blóðnatríum- lækkun <sup>4</sup>	Millivefsnýrna- bólga <sup>4</sup> , nýrungaheilkenni <sup>4</sup> , nýrnahnoðrabólga með lágmarks- skemmdum <sup>4</sup>	
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>				Tíðatruflanir <sup>4</sup>		Ófrjósemi kvenna (minnkuð frjósemi kvenna) <sup>3</sup>
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>		Inflúensulík veikindi, bjúgur á útlimum/ vökvasöfnun	Bjúgur í andliti, verkur fyrir brjósti <sup>4</sup>			
<b>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</b>		Áverkar (áverkar vegna slysa)				

<sup>1</sup> Aukaverkanir sem komu fyrir í forvarnarránsóknum á kirtilsepageri (polyp prevention trials), þar sem sjúklingum var gefið celecoxib 400 mg á sólarhring í tveimur klínískum ránsóknum sem stóðu yfir í allt að 3 ár (APC- og PreSAP-ránsóknirnar). Lyfjatengdar aukaverkanir skráðar hér fyrir ofan fyrir forvarnarránsóknir á kirtilsepageri eru einungis þær aukaverkanir sem áður hefur verið greint frá eftir markaðssetningu lyfsins, eða hafa komið fyrir oftar en í ránsóknunum á liðagigt.

<sup>2</sup> Að auki komu eftirfarandi áður óþekktar aukaverkanir fram í forvarnarránsóknum á kirtilsepageri þar sem sjúklingum var gefið celecoxib 400 mg á sólarhring í tveimur klínískum ránsóknum sem stóðu yfir í allt að 3 ár (APC- og PreSAP-ránsóknirnar):  
**Algengar:** hjartaöng, heilkenni ristilertingar, nýrnasteinakvilli, aukning kreatíníns í blóði, góðkynja stækkun blöðruhálskirtils, þyngdaraukning. **Sjaldgæfar:** helicobacter-sýking, ristill, heimakoma, berkjulungnabólga, völungarhúsbólga, tannholdsbólga, fituvefsæxli, augngrugg, tárublæðing, segamyndun í djúpæðum, raddtruflun, blæðingar frá gyllinæð, tíðar hægðir, sáramyndun í munni, ofnæmishúðbólga, sínarhlaupbelgur, næturmíga, blæðingar frá leggöngum, eymsli í brjóstum, beinbrot á neðri útlimum, aukning á natríum í blóði.

<sup>3</sup> Konur sem fyrirhuguðu þungun voru útilokaðar úr öllum ránsóknum og því var ekki ástæða til að leita að tíðni þessarar aukaverkunar í ránsóknargagnagrunninum.

<sup>4</sup> Tíðni byggir á heildarsafngreiningu (cumulative meta-analysis) ránsókna þar sem 38.102 sjúklingar voru útsettir fyrir lyfinu.

Í lokaniðurstöðum úr APC- og PreSAP-ránsóknunum, á sjúklingum sem fengu 400 mg af celecoxibi á sólarhring í allt að 3 ár (sameiginlegar niðurstöður úr báðum ránsóknunum; niðurstöður hvorrar

rannsóknar fyrir sig er að finna í kafla 5.1), var tíðni hjartadreps umfram lyfleysu 7,6 tilfelli á hverja 1.000 sjúklinga (sjaldgæfar) og var tíðni heilaslags (gerðir ekki sundurgreindar) umfram lyfleysu, engin.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)

## 4.9 Ofskömmun

Engin klínísk reynsla liggur fyrir af ofskömmun. Heilbrigðum einstaklingum hafa verið gefnir allt að 1.200 mg stakir skammtar og allt að 1.200 mg endurteknir skammtar tvisvar sinnum á sólarhring í níu daga, án klínískt marktækra aukaverkana. Við grun um ofskömmun skal beita viðeigandi meðferð, t.d. magatæmingu, klínísku eftirliti og gerist þess þörf skal veita meðferð í samræmi við einkenni. Ólíklegt er að skilun beri árangur vegna mikillar próteinbindingar lyfsins.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bólguþjófandi lyf og gigtarlyf, ekki sterar, Coxíð.  
ATC flokkur: M01AH01.

#### Verkunarháttur

Á ráðlögðu skammtabili (200-400 mg á sólarhring) er celecoxib sértækur cyclooxygenasa-2 (COX-2) hemill og það er virkt eftir inntöku. Á þessu skammtabili hefur hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum ekki sést nein tölfræðilega marktæk hömlun á COX-1 (metið sem *ex vivo* hömlun á myndun thromboxans B<sub>2</sub> [TxB<sub>2</sub>]).

#### Lyfhrif

Cyclooxygenasi stjórnar nýmyndun prostaglandína. Þekktar eru tvær ísómyndir, COX-1 og COX-2. Sýnt hefur verið fram á að COX-2 er sú ísómynd ensímsins sem for-bólguörvun hvetur og sem talin er meginorsök nýmyndunar prostanoíðboða sársauka, bólgu og hita. COX-2 kemur einnig að egglosun, hreiðrun og lokun slagæðarásar, stjórnun nýrnastarfsemi og starfsemi í miðtaugakerfinu (hiti, sársaukaskynjun og skilvitleg starfsemi). Hugsanlega á það einnig þátt í að sár grói. Sýnt hefur verið fram á tilvist COX-2 í vef umhverfis magasár hjá mönnum en ekki er vitað hvaða máli þetta skiptir varðandi lokun sárs.

Mismunandi blóðflagnahemjandi áhrif milli sumra COX-1 hamlandi bólguþjófandi gigtarlyfja (NSAID) og sértækra COX-2 hemla, geta skipt klínísku máli fyrir sjúklinga sem eru í hættu á að fá segarek. COX-2 hemlar draga úr myndun prostaglandína í blóðrásinni (og því hugsanlega einnig í þeli), án þess að hafa áhrif á tromboxan í blóðflögum.

Celecoxib er diaryl-útskipt pyrazol, efnafræðilega líkt öðrum non-arylamín sulphonamíðum (t.d. thiazid, furosemid) en frábrugðið arylamín sulphonamíðum (t.d. sulfomethoxazoli og öðrum sýklalyfjum af flokki sulphonamíða).

Sést hafa skammtaháð áhrif á myndun TxB<sub>2</sub> við stóra skammta af celecoxíbi. Þó höfðu endurteknir 600 mg skammtar tvisvar sinnum á sólarhring (þrefaldur stærsti ráðlagði skammtur) í litlum rannsóknum á heilbrigðum einstaklingum, engin áhrif á samloðun blóðflagna og blæðingartíma samanborið við lyfleysu.

## Verkun og öryggi

Í nokkrum klínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun í meðferð við slitgigt, iktsýki og hryggikt. Lagt var mat á celecoxib til meðferðar á bólgu og verkjum við slitgigt í hné og mjöðm hjá um það bil 4.200 sjúklingum í klínískum rannsóknum sem stóðu í allt að 12 vikur, þar sem borið var saman við lyfleysu eða virkt samanburðarlyf. Einnig var lagt mat á notkun þess til meðferðar við bólgu og verkjum við iktsýki hjá um það bil 2.100 sjúklingum í klínískum rannsóknum sem stóðu í allt að 24 vikur, þar sem borið var saman við lyfleysu eða virkt samanburðarlyf. Daglegur 200-400 mg skammtur sló á verki innan 24 klst. frá inntöku. Lagt var mat á celecoxib til meðferðar á einkennum hryggiktar hjá 896 sjúklingum í klínískum rannsóknum sem stóðu í allt að 12 vikur, þar sem borið var saman við lyfleysu eða virkt samanburðarlyf. Celecoxib gefið í skömmtunum 100 mg tvisvar á sólarhring, 200 mg einu sinni á sólarhring, 200 mg tvisvar á sólarhring og 400 mg einu sinni á sólarhring sýndi marktæka minnkun verkja, og víðtæka virkni (global disease activity and function) á hryggikt.

Gerðar hafa verið fimm tvíblindar samanburðarrannsóknir með slembivali, þar sem einnig voru gerðar reglulegar speglanir á efri hluta meltingarvegar, hjá um það bil 4.500 sjúklingum sem í upphafi voru án sára í meltingarvegi (50 til 400 mg skammtar celecoxibs tvisvar sinnum á sólarhring).

Niðurstöður speglana eftir 12 vikna rannsókn sýndu fram á tölfraðilega marktækt minni hættu á maga- og skeifugarnarsári hjá þeim sem fengu celecoxib (100-800 mg á sólarhring), samanborið við naproxen (1.000 mg á sólarhring) og ibuprofen (2.400 mg á sólarhring). Þegar celecoxib var borið saman við diclofenac (150 mg á sólarhring) voru niðurstöður ekki á sama veg.

Í tveimur af 12 vikna rannsóknunum var hlutfall sjúklinga með maga- og skeifugarnasár, staðfest með speglun, ekki marktækt frábrugðið hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og celecoxib 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring eða celecoxib 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Í framsýnni langtímarannsókn á öryggi lyfsins (sem stóð í 6-15 mánuði, CLASS rannsókn) fengu 5.800 sjúklingar með slitgigt og 2.200 sjúklingar með iktsýki celecoxib 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring (fjórfoldur ráðlagður skammtur við slitgigt og tvöfaldur ráðlagður skammtur við iktsýki), ibuprofen 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring eða diclofenac 75 mg tvisvar á sólarhring (hvort tveggja ráðlagðir skammtar). Tuttugu og tvö prósent af sjúklingunum sem tóku þátt notuðu einnig litla skammta af asetýlsalisýlsýru ( $\leq 325$  mg/sólarhring) sem fyrirbyggjandi við hjarta- og æðasjúkdómum. Á fyrsta endapunktinum kom ekki fram marktækur munur á tíðni fylgikvilla ætisára (skilgreint sem blæðing, gatmyndun eða tepping), eftir notkun celecoxibs samanborið við ibuprofen eða diclofenac hvort fyrir sig.

EKKI kom heldur fram marktækur munur hvað varðar tíðni fylgikvilla ætisára þegar hóparnir sem fengu bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) voru sameinaðir (hlutfallsleg áhætta 0,77, 95% CI 0,41-1,46, byggt á heildarlengd rannsóknarinnar). Á sameiginlegum endapunkti var tíðni fylgikvilla ætisára og tíðni fylgikvilla ætisára með einkennum marktækt minni hjá hópnum sem fékk celecoxib samanborið við hópinn sem fékk bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), hlutfallsleg áhætta 0,66, 95% CI 0,45-0,97 en ekki þegar borið er saman celecoxib og diclofenac. Þeir sjúklingar sem nota litla skammta af asetýlsalisýlsýru samhliða celecoxibi eru í fjórfalt meiri hættu á að fá fylgikvilla sáramyndunar samanborið við þá sem nota celecoxib eingöngu. Tíðni klínískt marktækrar lækunar á blóðrauða ( $>2$  g/dl), staðfest með endurteknum mælingum, var marktækt lægri hjá sjúklingum sem fengu celecoxib samanborið við hópinn sem fékk NSAID, hlutfallsleg áhætta 0,29, 95% CI 0,17-0,48. Þessi marktækt lækkaða tíðni hélst hvort heldur sem var með eða án asetýlsalisýlsýru.

Í framsýnni, slembaðri 24 vikna rannsókn á öryggi hjá sjúklingum  $\geq 60$  ára eða sem voru með sögu um sár í maga eða skeifugörn (þeir sem notuðu asetýlsalisýlsýru voru útilokaðir frá þátttöku) var minna hlutfall sjúklinga með lækun blóðrauða ( $\geq 2$  g/dl) og/eða blóðkornahlutfalls ( $\geq 10\%$ ), sem staðfest var eða gert var ráð fyrir að mætti rekja til meltingarvegar, meðal sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með celecoxibi 200 mg tvisvar á sólarhring ( $n=2.238$ ) samanborið við sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með 75 mg af diclofenaci með hægri losun tvisvar á sólarhring ásamt omeprazoli 20 mg einu sinni á sólarhring ( $n=2.246$ ) (0,2% samanborið við 1,1% þar sem staðfest var að orsökina mátti rekja til meltingarvegarins,  $p=0,004$ ; 0,4% samanborið við 2,4% þar sem gert var ráð fyrir að orsökina mætti rekja til meltingarvegarins,  $p=0,0001$ ). Tíðni klínískt merkjanlegra fylgikvilla í meltingarvegi eins og

rofs, teppu eða blæðingar var mjög lág og enginn munur var á milli meðferðarhópanna (4-5 í hverjum hópi).

### Öryggi á hjarta- og æðakerfi – Langtímarannsóknir hjá sjúklingum með stakstæð kirtilsepager (Sporadic Adenomatous Polyps)

Framkvæmdar voru tvær rannsóknir með celecoxibi hjá sjúklingum með stakstæð kirtilsepager, þ.e. APC-rannsóknin (Adenoma Prevention with Celecoxib) og PreSAP-rannsóknin (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). Í APC-rannsókninni kom fram skammtaháð aukning samsetts endapunkts, sem var dauði vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps, eða heilaslags, með celecoxib samanborið við lyfleysu á þriggja ára meðferðartímabili. PreSAP-rannsóknin sýndi ekki fram á tölfraðilega marktæka aukningu á áhættu fyrir sama samsetta endapunkt.

Í APC-rannsókninni var hlutfallsleg áhætta samanborin við lyfleysu fyrir samsettan endapunkt, sem var dauði vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps, eða heilaslags 3,4 (95% CI 1,4-8,5) með celecoxibi 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring og 2,8 (95% CI 1,1-7,2) með celecoxibi 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Uppsafnað hlutfall fyrir þennan samsetta endapunkt á þriggja ára tímabili var 3,0% (20/671 sjúklingar) með 400 mg tvisvar á sólarhring og 2,5% (17/685 sjúklingar) með 200 mg tvisvar á sólarhring, samanborið við 0,9% (6/679 sjúklingar) með lyfleysu. Aukningin hjá báðum celecoxib meðferðarhópum samanborið við lyfleysu var aðallega vegna aukinnar tíðni hjartadrepa.

Í PreSAP-rannsókninni, var hlutfallsleg áhætta samanborið við lyfleysu fyrir þennan sama samsetta endapunkt 1,2 (95% CI 0,6-2,4) með celecoxibi 400 mg einu sinni á sólarhring, samanborið við lyfleysu. Uppsafnað hlutfall fyrir þennan sama endapunkt á þriggja ára tímabili var 2,3% (21/933 sjúklingar) með celecoxibi 400 mg einu sinni á sólarhring samanborið við 1,9% (12/628 sjúklingar) með lyfleysu. Tíðni hjartadreps var 1,0% (9/933 sjúklingar) með celecoxibi 400 mg einu sinni á sólarhring og 0,6% (4/628 sjúklingar) með lyfleysu.

Rannsóknarniðurstöður úr þriðju langtímarannsókninni ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) sýndi enga marktæka aukningu á hjarta – og æðasjúkdómum með celecoxibi 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring, samanborið við lyfleysu. Hlutfallsleg áhætta á svipuðum samsettum endapunkti (dauði vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps og heilaslags) samanborið við lyfleysu var 1,14 (95% CI 0,61-2,15) með celecoxibi 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Tíðni hjartadreps var 1,1% (8/717 sjúklingar) með celecoxibi 200 mg tvisvar á sólarhring og 1,2% (13/1070 sjúklinga) með lyfleysu.

PRECISION-rannsóknin (Prospective Randomised Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen)

PRECISION-rannsóknin var tvíblind rannsókn á öryggi m.t.t. hjarta- og æðakerfis hjá sjúklingum með slitgigt eða iktsýki, með eða í miklli hættu á að fá hjarta- og æðasjúkdóm, sem bar celecoxib (200–400 mg á sólarhring) saman við naproxen (750–1000 mg á sólarhring) og ibuprofen (1800–2400 mg á sólarhring). Aðalendapunktur, Antiplatelet Trialists Collaboration (APTC) var samsettur af dauða vegna hjarta- og æðasjúkdóma (þ.m.t. dauða vegna blæðingar), hjartadrepis sem ekki var banvænt eða heilaslagi sem ekki var banvænt. Rannsóknin var skipulögð með 80% tölfraðilegum styrk til að meta jafngildi (non-inferiority). Öllum sjúklingum var ávísað með opnum hætti esomeprazoli (20–40 mg) til að fyrirbyggja magasár. Sjúklingar sem tóku litla skammta af asetýlsalisýlsýru fengu að halda meðferðinni áfram. Um það bil helmingur þátttakenda í rannsókninni fengu asetýlsalisýlsýru í upphafi. Aðrir endapunktur, annar og þriðji, voru meðal annars niðurstöður varðandi hjarta- og æðakerfi, meltingarfæri og nýru. Meðalskammturinn sem var gefinn var 209±37 mg/sólarhring af celecoxibi, 2045±246 af ibuprofeni og 852±103 af naproxeni.

Að því er varðar aðalendapunktinn uppfyllti celecoxib, samanborið við annaðhvort naproxen eða ibuprofen, allar fjórar fyrirfram tilgreindar kröfur um jafngildi, sjá töflu 2.

Aðrir endapunktur, annar og þriðji, voru meðal annars niðurstöður varðandi hjarta- og æðakerfi, meltingarfæri og nýru, skv. óháðu mati. Auk þess var gerð 4 mánaða undirannsókn sem einblíndi á áhrif lyfjanna þriggja á blóðþrýsting mældan með samfelldum mælingum (ambulatory monitoring, ABPM).

**Tafla 2. Aðalgreining á metnum APTC samsettum endapunkti**

<b>Greining á meðferðarþýði (ITT, eftir 30 mánuði)</b>			
	<b>Celecoxib 100–200 mg tvisvar á sólarhring</b>	<b>Ibuprofen 600–800 mg þrisvar á sólarhring</b>	<b>Naproxen 375–500 mg tvisvar á sólarhring</b>
N	8.072	8.040	7.969
Þátttakendur með atvik	188 (2,3%)	218 (2,7%)	201 (2,5%)
Paraður samanburður	<b>Celecoxib samanborið við Naproxen</b>	<b>Celecoxib samanborið við Ibuprofen</b>	<b>Ibuprofen samanborið við Naproxen</b>
HR (95% CI)	0,93 (0,76; 1,13)	0,86 (0,70; 1,04)	1,08 (0,89; 1,31)
<b>Greining á breyttu meðferðarþýði (mITT, eftir 43 mánaða meðferð)</b>			
	<b>Celecoxib 100–200 mg tvisvar á sólarhring</b>	<b>Ibuprofen 600–800 mg þrisvar á sólarhring</b>	<b>Naproxen 375–500 mg tvisvar á sólarhring</b>
N	8.030	7.990	7.933
Þátttakendur með atvik	134 (1,7%)	155 (1,9%)	144 (1,8%)
Paraður samanburður	<b>Celecoxib samanborið við Naproxen</b>	<b>Celecoxib samanborið við Ibuprofen</b>	<b>Ibuprofen samanborið við Naproxen</b>
HR (95% CI)	0,90 (0,72; 1,14)	0,81 (0,64; 1,02)	1,12 (0,889; 1,40)

Niðurstöðurnar voru á heildina litið tölulega svipaðar hjá celecoxib og samanburðarhópunum varðandi annan og þriðja endapunkt og á heildina litið komu engar óvæntar niðurstöður fram hvað varðar öryggi.

Hvað varðar aukaverkanir á hjarta- og æðakerfi bendir samantekt á PRECISION-rannsókninni til þess að celecoxib í lægsta samþykktu skammti, 100 mg tvisvar á sólarhring, sé ekki lakara en ibuprofen í skömmtum á bilinu 600–800 mg þrisvar á sólarhring eða naproxen í skömmtum á bilinu 375–500 mg tvisvar á sólarhring. Áhætta tengd hjarta og æðum sem fylgir bólgueyðandi gigtarlyfjum, þ.m.t. coxíbum er skammtaháð og þess vegna er ekki hægt að framreikna niðurstöðurnar fyrir verkun celecoxibs 200 mg á sólarhring á samsetta endapunktinn að því er varðar hjarta- og æðakerfi fyrir skammtaáætlanir þar sem stærri skammtar af celecoxibi eru notaðir.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog

Celecoxib frásogast vel og nær hámarksþéttni í plasma eftir um það bil 2-3 klst. Inntaka samtímis mat (mjög fiturík máltíð) seinkar frásogi celecoxibs um nálægt 1 klst. og leiðir til þess að  $T_{max}$  er u.þ.b. 4 klst. og eykur aðgengi um u.þ.b. 20%.

### Dreifing

Binding við plasmaprótein er um það bil 97% við meðferðarþéttni í plasma og celecoxib hefur ekki sérstaka bindisækni í rauðkorn.

### Umbrot

Celecoxib umbrotnar aðallega fyrir tilstilli cýtókróm P450 2C9. Þrjú umbrotsefni, óvirk sem COX-1 eða COX-2 hemlar, hafa verið greind í plasma hjá mönnum, svo sem fyrsta stigs alkóhól (primary alcohol), samsvarandi karboxýlsýra (carboxylic acid) og glúkúroníð efnasamband þeirra.

Virgni cýtókróms P450 2C9 er minnkuð hjá einstaklingum með arfgenga fjölbreytni sem leiðir til minnkaðrar virkni ensíma, svo sem þeirra sem eru arfhreinir fyrir CYP2C9\*3 fjölbreytni.

Í rannsókn á lyfjahvörfum celecoxibs 200 mg einu sinni á sólarhring hjá heilbrigðum einstaklingum, með arfgerð annað hvort CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3 eða CYP2C9\*3/\*3, var miðgildi  $C_{max}$  hjá celecoxibi á sjöunda degi, hjá einstaklingum með arfgerð CYP2C9\*3/\*3, u.þ.b. 4-falt og AUC 0-24 u.þ.b. 7-falt, samanborið við aðrar arfgerðir.

Í þremur aðskildum stakskammtarannsóknum, með samtals fimm einstaklingum með arfgerð CYP2C9\*3/\*3, jókst stakskammta AUC 0-24 u.þ.b. þrefalt samanborið við einstaklinga með eðlileg umbrot. Áætlað er að tíðni arfhreinna \*3/\*3 arfgerða sé 0,3-1,0 hjá mismunandi kynþáttum.

Gæta skal varúðar við gjöf celecoxibs hjá sjúklingum sem vitað er, eða grunur leikur á að hafi skert CYP2C9 umbrot, byggt á fyrri sögu/reynslu með öðrum CYP2C9 hvarfefnum (sjá kafla 4.2).

Ekki hefur orðið vart við neinn klínískt marktækan mun á lyfjahvörfum celecoxibs milli aldraðra sjúklinga af svarta og hvíta kynstofninum.

Plasmaþéttni celecoxibs er um það bil 100% meiri hjá öldruðum konum (> 65 ára).

Samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi sýndu sjúklingar með vægt skerta lifrarstarfsemi 53% meðaltalsaukningu  $C_{max}$  fyrir celecoxib og 26% aukningu á AUC. Samsvarandi gildi fyrir sjúklinga með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi voru 41% fyrir  $C_{max}$  og 146% fyrir AUC. Umbrotageta sjúklinga með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi samræmdist helst albúmíngildum þeirra. Hefja skal meðferð með hálfum ráðlögðum skammti hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (albúmín í sermi 25-35 g/l). Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (albúmín í sermi innan við 25 g/l) og er hún því frábending.

Lítil reynsla er af notkun celecoxibs handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Lyfjahvörf celecoxibs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi en ólíklegt er að þau séu verulega frábrugðin hjá þessum sjúklingum. Því skal gæta varúðar við meðferð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Alvarlega skert nýrnastarfsemi er frábending.

#### Brotthvarf

Brotthvarf celecoxibs verður aðallega með umbrotum. Innan við 1% af skammtinum skilst út á óbreyttu formi í þvagi. Breytileiki í útsetningu fyrir celecoxibi milli einstaklinga er um það bil 10-faldur. Innan ráðlagðs skammtabils eru lyfjahvörf celecoxibs óháð skammti og tíma. Helmingunartími brotthvarfs er 8–12 klst. Jafnvægi næst í plasmaþéttni innan 5 daga frá upphafi meðferðar.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, stökkbreytandi áhrifum eða krabbameinsvaldandi áhrifum umfram það sem lýst er í köflum 4.4, 4.6 og 5.1 í samantekt á eiginleikum lyfs.

Í skömmtum til inntöku sem námu  $\geq 150$  mg/kg/sólarhring (u.þ.b. tvöföld útsetning hjá mönnum við 200 mg tvisvar á sólarhring, samkvæmt  $AUC_{0-24}$ ) olli celecoxib aukinni tíðni opa á milli slegla (ventricular septal defect), sem er mjög sjaldgæft, og breytinga á fósturstigi, svo sem samgróinna rifbeina og samgróinna eða vanskapaðra hluta bringubeinsbols (sternebrae) þegar kaninum var gefið lyfið meðan á líffæramyndun stóð. Þegar rottum var gefið celecoxib til inntöku í skömmtum sem námu  $\geq 30$  mg/kg/sólarhring (u.þ.b. sexföld útsetning hjá mönnum við 200 mg tvisvar á sólarhring, samkvæmt  $AUC_{0-24}$ ) meðan á líffæramyndun stóð sást skammtaháð auking á tíðni þindarslits (diaphragmatic hernia). Búast má við þessum áhrifum eftir hömlun á nýmyndun prostaglandína.

Hjá rottum leiddi útsetning fyrir celecoxibi á frumstigum fósturvísisþroska til fósturláta fyrir og eftir hreiðrun og dró úr lífun fósturvísa/fóstra.

Celecoxib skildist út í mjólk rotta. Í rannsókn á rottum á síðari hluta fósturskeiðs og fram yfir fæðingu sáust eiturverkanir á ungunum.

Í tveggja ára rannsókn á eiturverkunum kom fram aukning á segamyndun, sem ekki er nýrnaheittuháð, hjá karlrottum eftir stóra skammta.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Kyrni:

Laktósaeinhýdrat (mjólkursykureinhýdrat)

Póvídon (E1201)

Natríumkroskarmellósa (E468)

Natríumlárilíulfat (E487)

Magnesíumsterat (E572)

Hylki:

Gelatín (E441)

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnoxíð (E172)

Prentblek (100 mg):

Shellac (E904)

Própýlenglýkól (E1520)

FD & C Blátt #2 Indigótín (E132)

Prentblek (200 mg):

Shellac (E904)

Própýlenglýkól (E1520)

Gult járnoxíð (E172)



## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC álþynnur

100 mg:

PVC álþynnur í öskju með 10, 20, 30, 50, 60, 100 hylkjum.

200 mg:

PVC álþynnur í öskju með 10, 20, 30, 50, 60, 100 hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Ísland.

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/14/008/01-02

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 30. janúar 2014.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis 6. júlí 2018.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

31. maí 2023.