

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYF

### 1. HEITI LYFS

Cloxabix 100 mg hörð hylki.

Cloxabix 200 mg hörð hylki.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur celecoxib 100 mg eða 200 mg.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Cloxabix 100 mg hylki innihalda 74,9 mg af laktósa einhýdrat.

Cloxabix 200 mg hylki innihalda 149,8 mg af laktósa einhýdrat.

Sjá kafla 4.4.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Cloxabix 100 mg hylki, eru hörð hvít hylki með bláu loki.

Cloxabix 200 mg hylki, eru hörð hvít hylki með hvítu loki.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Cloxabix er ætlað fullorðnum til meðhöndlunar á einkennum slitgigtar, iktsýki, og hryggiktar.

Ákvörðun um að ávísa sérhæfðum 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 limum einkenna og svörun við meðferð, einkum hjá sjúklingsum með slitgigt (sjá 4.3, 4.4, 4.8 og 5.1).

##### Slitgigt

Ráðlagður sólarhringsskammtur er yfirleitt 200 mg tekinn einu sinni á sólarhring eða skipt í tvo skammta. Hjá sumum sjúklingsum með ófullnægjandi limum einkenna 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 með ófullnægjandi linun einkenna 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 er ráðlagður upphafsskammtur 200 mg á sólarhring. 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 4.4 og 5.2).

##### *Börn*

Celecoxib er ekki ætlað börnum.

##### *Sjúklingar með skert CYP2C9 umbrot*

Gæta skal varúðar við gjöf celecoxibs handa sjúklingum, sem vitað er um eða þar sem grunur leikur á að um skert CYP2C9 umbrot sé að ræða, 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).

##### *Skert lifrarstarfsemi*

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

#### Lyfjagjöf

Til inntöku.

Taka má Cloxabix með eða án matar. Ef sjúklingar eiga erfitt með að kyngja hylkjum má blanda innihaldi hylkisins saman við eplamauk, hrísgraut, jógúrt eða bananamauk. Passa verður að allt innihald hylkisins sé sett í sléttfulla teskeið af eplamauki, hrísgraut, jógúrt eða bananamauki, sem er við stofuhita eða kalt, og strax tekið inn ásamt 240 ml af vatni. Eftir að innihaldi hylkis hefur verið bætt saman við eplamauk, hrísgraut eða jógúrt er lyfið stöðugt í allt að 6 klukkustundir í kæli (2-8°C). Eftir að innihaldi hylkisins hefur verið blandað saman við bananamauk ætti ekki að geyma bananamaukið í kæli heldur neyta þess strax.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna (sjá 6.1).

Þekkt ofnæmi fyrir sulfonamíðum.

Virkt ætisár eða blæðingar í meltingarvegi.

Sjúklingar sem hafa fengið astma, bráða nefslímubólgu, nefsepa (nasal polyps), ofsabjúg, ofsakláða eða annars konar ofnæmi eftir notkun asetýlsalisýlsýru eða annarra bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) þar með töldum COX-2 hemlum.

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

Brjóstagjöf (sjá 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.

Bólgujúkdómur 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), 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 á meltingarveg við notkun sérhæfðra COX-2 hemla og asetýlsalisýlsýru annars vegar og bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) og asetýlsalisýlsýru hins vegar, (sjá 5.1).

##### Samhliða notkun bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID)

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

##### Áhrif á hjarta og æðar

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

Vegna þess að hættu 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. Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), að sértækum COX-2 hemlum meðtöldum, hafa verið tengd við aukna hættu á aukaverkunum frá hjarta og æðakerfi 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 4.2, 4.3, 4.8 og 5.1).

Sjúklinga með marktæka áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómum (t.d. háþrýsting, blóðfituhækkun, sykursýki, reykingar) á ekki að meðhöndla með celecoxibi nema að vel athuguðu máli (sjá 5.1).

Sértækir COX-2 hemlar koma ekki í stað fyrirbyggjandi notkunar asetýlsalisýlsýru gegn hjarta- og æðasjúkdómum af völdum segareks, því þeir hamla ekki samloðun blóðflagna. Því skal ekki hætta meðferð með lyfjum sem hamla samloðun blóðflagna (sjá kafla 5.1).

#### Vökvasöfnun og bjúgur

Svo sem við á um önnur lyf sem hemja nýmyndun prostaglandina 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 prostaglandina 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

Svo sem 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 og á meðan meðferð stendur.

#### Áhrif á lifur og nýru

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

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

Í tengslum við notkun celecoxibs hefur verið greint frá nokkrum tilvikum um alvarleg áhrif á lifur, þar á meðal svæsinni lifrabólgu (í sumum tilvikum banvæn), drepi 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 fhluga hvort hætta eigi meðferð með celecoxibi.

#### CYP2D6 hömlun

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 4.5).

#### Skert CYP2C9 umbrot

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga sem vitað er að hafa litla CYP2C9 ensímvirgni (sjá 5.2).

#### Áhrif á húð og almenn ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum áhrifum á húð, sumum banvænum, þar með talið skinnflagningsbólgu, Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardrepi í húð í tengslum við notkun celecoxibs (sjá 4.8), en þetta kemur örsjaldan fyrir. 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 fyrstu mánuðum meðferðar. Greint hefur verið frá alvarlegu ofnæmi (að meðtöldu bráðaofnæmi,

ofnæmisbjúg og lyfjaútbrotum með rauðkyrningageri og almennum einkennum (DRESS) eða ofnæmisheilkenni) hjá sjúklingum sem fengu celecoxib (sjá 4.8). Sjúklingar með sögu um ofnæmi fyrir sulfonamidum eða ofnæmi fyrir einhverju lyfi eru hugsanlega í meiri hættu að fá ofnæmi (sjá 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 og í sumum tilvikum banvænum blæðingum hjá sjúklingum sem nota warfarin samhliða. Greint hefur verið frá lengdum prótrombín tíma (INR) við samhliða meðferð. Þess vegna er mikilvægt að fylgjast vel með sjúklingum sem fá blóðþynningarlyf af warfarin/kúmaríngerð til inntöku, sérstaklega þegar meðferð með celecoxibi er hafin eða celecoxib skammtinum er breytt (sjá kafla 4.5). Samhliða notkun blóðþynningarlyfja með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) getur aukið hættuna á blæðingum. Gæta skal varúðar þegar celecoxib er notað samhliða warfarini eða öðrum blóðþynningarlyfjum til inntöku, þ.m.t. nýrri blóðþynningarlyfjum (t.d. apixabani, dabigatrani og rivaroxabani).

#### Hjálparefni

Cloxabix 100 mg hylki innihalda 74.9 mg af laktósa einhýdrat og 200 mg hylki innihalda 149,8 mg af laktósa einhýdrat. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir erfðafræðilegir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

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

#### Lyfhrifamilliverkanir

##### Blóðþynningarlyf

Fylgjast skal með blóðstorkuvirkni, einkum fyrstu dagana eftir að celecoxib meðferð hefst eða henni er breytt hjá sjúklingum sem nota warfarin 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 fyrst eftir að meðferð með celecoxibi hefst og þegar henni er breytt (sjá 4.4). Greint hefur verið frá blæðingum í tengslum við lengingu prótrombín tíma, einkum og sér í lagi hjá öldruðum sjúklingum, sem nota samtímis warfarin og celecoxib og hefur þetta í sumum tilvikum verið banvænt.

##### Háþrýstingslyf

Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) geta dregið úr virkni háþrýstingslyfja, þ.m.t. ACE-hemla, angiotensín II viðtakablokka, þvagræsilyfja og betablokka. Eins og við á um bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), getur hætta á bráðri nýrnabilun, sem venjulega gengur til baka, aukist hjá sumum sjúklingum sem eru í hættu á skertri nýrnastarfsemi (t.d. sjúklingar með vessaþurrð, sjúklingar á þvagræsilyfjum eða aldrið sjúklingar) við samtímis notkun ACE-hemla eða angiotensín II viðtakablokka og/eða þvagræsilyfja og bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID), þar með talið celecoxib. Þess vegna á að gæta varúðar við samtímis gjöf þessara lyfja, sérstaklega hjá öldruðum. Gefa á 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 lisinopríl við fyrsta- og annars stigs háþrýstingi, leiddi gjöf 200 mg af celecoxíbi 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 celecoxíbi tvisvar á sólarhring, var álitid að 48% svöruðu ekki meðferð með lisinopríli 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 tölfræðilega marktækur.

#### Ciclosporin og tacrolimus

Á það hefur verið bent að samtímis notkun bólgueyðandi gigtarlyfja og ciclosporins eða tacrolimus geti aukið eiturverkanir ciclosporins og tacrolimus á nýru. Því skal fylgjast náið með nýrnastarfsemi þegar celecoxib er notað samtímis öðru hvoru þessara lyfja.

#### Asetýlsalisýlsýra

Nota má celecoxib samtímis litlum skömmtum af asetýlsalisýlsýru en það kemur þó ekki í stað asetýlsalisýlsýru sem notuð er til fyrirbyggjandi meðferðar við hjarta- og æðasjúkdómum. Eins og við á um önnur bólgueyðandi gigtarlyf, benda rannsóknir til að samtímis notkun celecoxibs og lítilla skammta asetýlsalisýlsýru leiði til aukinnar hættu á sáramyndun í meltingarvegi og öðrum fylgikvillum í efri hluta meltingarvegjar, samanborið við celecoxib eitt og sér (sjá 5.1).

#### Lyfjahvarfamilliverkanir

##### Áhrif celecoxibs á önnur lyf

##### *CYP2D6 hömlun*

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

Samhliða notkun celecoxibs 200 mg tvisvar á dag leiddi til 2,6-faldrar og 1,5 faldrar aukningar á plasmabéttni dextrómetorfans og metóprólóls (CYP2D6 hvarfefni), talið í sömu röð. Þessi auking er vegna hömlunar celecoxibs á umbrotum CYP2D6 hvarfefnanna.

##### *CYP2C19 hömlun*

*In vitro* rannsóknir gefa til kynna að celecoxib geti hamlað CYP2C19 hvöttum umbrotum. Klínískt mikilvægi þessara *in vitro* vísendinga er ekki þekkt. Dæmi um lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C19 eru diazepam, citalopram og imipramin.

##### *Methotrexat*

Hjá sjúklingum með iktsýki hafði celecoxib engin tölfræðilega marktæk áhrif á lyfjahvörf (plasma- og nýrnaúthreinsun) methotrexats (í þeim skömmtum sem notaðir eru við gigt). Engu að síður skal íhuga viðeigandi eftirlit með eiturverkunum tengdum methotrexati, þegar þessi tvö lyf eru notuð samtímis.

##### *Lítíum*

Hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu celecoxib 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring og lítíum 450 mg tvisvar sinnum á sólarhring jókst  $C_{max}$  lítíums að meðaltali um 16% og AUC lítíums jókst að meðaltali um 18%. Í upphafi og við lok meðferðar með celecoxíbi skal því fylgjast náið með sjúklingum sem nota lítíum.

##### *Getnaðarvarnalyf til inntöku*

Í milliverkanarannsókn hafði celecoxib engin marktæk klínísk áhrif á lyfjahvörf getnaðarvarnalyfja til inntöku (1 mg norethisteron/35 míkrog 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

##### *Skert CYP2C9 umbrot*

Hjá sjúklingum sem eru með skert CYP2C9 umbrot og sýna aukna altæka útsetningu fyrir celecoxibi, getur samtímis meðferð með CYP2C9 hemlum 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 virkjar*

Þar sem celecoxib umbrotnar að langmestu leyti fyrir tilstilli CYP2C9, skal nota helming ráðlagðs skammts hjá sjúklingum sem nota fluconazol. Samtímis notkun staks 200 mg skammts af celecoxibi og 200 mg af fluconazoli, 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 samtímis notkun CYP2C9 hvata, svo sem rifampicins, carbamazepins og barbiturlyfja.

##### *Ketoconazol og sýrubindandi lyf*

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

##### *Börn*

Milliverkanarannsóknir hafa aðeins verið gerðar í fullorðnum.

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

### Meðganga

Í dýrarannsóknnum (rottur og kanínur) hafa sést eiturvekanir á æxlun, þar á meðal fósturskemmdir (sjá 4.3 og 5.3). Hömlun á nýmyndun prostaglandina getur haft neikvæð áhrif á meðgöngu. Upplýsingar úr faraldsfræðilegum rannsóknum benda til aukinnar hættu á sjálfkrafa fósturláti eftir notkun hemla á nýmyndun prostaglandina snemma á meðgöngu. Hugsanleg hættu fyrir menn er ekki þekkt en ekki er unnt að útiloka hana. Eins og önnur lyf sem hemja nýmyndun prostaglandina 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 og 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 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

Á grundvelli verkunarmátans 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 endurspeglar 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 ósérstæk 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 sem voru 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 3 ár (Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) og Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PreSAP) rannsóknirnar; 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). Þar sem markaðsleyfishafa er ekki greint frá öllum lyfjatengdum aukaverkunum og þær eru ekki settar inn í gagnasafn er varðar öryggi lyfsins, er ekki hægt að ákvarða tíðni þessara aukaverkana á áreiðanlegan hátt.

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

Flokkun eftir líffærum	Tíðni lyfjatengdra aukaverkana					Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að meta út frá fyrirbyggjandi gögnum)
	Mjög algengar (≥1/10)	Algengar (≥1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10,000 til <1/1000)	Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000)	
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Skútabólga, sýkingar í efri hluta öndunarvegjar, kokbólga, þvagfærasýking				
Blóð og eitlar			Blóðleysi	Hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð	Blóðfrumnafæð <sup>4</sup>	
Ónæmiskerfi		Ofnæmi			Bráðaofnæmisloft <sup>4</sup> , bráðaofnæmi <sup>4</sup>	
Efnaskipti og næring			Blóðkalíumhækkun			

<b>Geðræn vandamál</b>		Svefnleysi	Kvíði, þunglyndi, þreyta	Rugl, ofskynjanir <sup>4</sup>		
<b>Taugakerfi</b>		Svimi, ofstæling, höfuðverkur <sup>4</sup>	Fleygdrep í heila <sup>1</sup> , náladofi, svefnhöfgi	Ósamhæfing vöðva-hreyfinga, bragðskynstruflanir	Innankúpublæðing (þ.m.t. banvæn innankúpublæðing) <sup>4</sup> , heilahimnubólga án baktería í blóði <sup>4</sup> , flogaveiki (þ.m.t. versnandi flogaveiki) <sup>4</sup> , bragðskynsmissir <sup>4</sup> , þefstol <sup>4</sup>	
<b>Augu</b>			Pokusýn, tárubólga	Augnblæðing	Sjónuslagæðarlokun <sup>4</sup> , sjónubláæðarlokun <sup>4</sup>	
<b>Eyru og völundarhús</b>			Eyrnasuð, minnkuð heyrn <sup>1</sup>			
<b>Hjarta</b>		Hjartadrep <sup>1</sup>	Hjartabilun, hjartsláttarónot, hraðtaktur	Hjartsláttaróregla <sup>4</sup>		
<b>Æðar</b>	Háprýstingur <sup>1</sup> (þ.m.t. versnandi háprýstingur)			Lungnasegarek <sup>4</sup> , andlitsroði <sup>4</sup>	Æðabólga <sup>4</sup>	
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>		Nefslímubólga, hósti, andnauð <sup>1</sup>	Berkjukrampi <sup>4</sup>	Lungnabólga <sup>4</sup>		
<b>Meltingarfæri</b>		Ógleði <sup>4</sup> , kviðverkir, niðurgangur, meltingartruflun, vindgangur, uppköst <sup>1</sup> , kyngingartregða <sup>1</sup>	Hægðatregða, magabólga, munnbólga, bólga í meltingarvegi (þ.m.t. versnunbólgu í meltingarvegi), ropi	Blæðingar í meltingarvegi <sup>4</sup> , sáramyndun í skeifugörn, sáramyndun í maga, sáramyndun í vélinda, sáramyndun í þörmum, sáramyndun í ristli; rof í þörmum; vélindisbólga, sortusaur; brisbólga, ristilbólga <sup>4</sup>		

<b>Lifur og gall</b>			Óeðlileg lifrarstarfsemi, hækkuð gildi lifrarensíma (þ.m.t. SGOT og SGPT)	Lifrabólga <sup>4</sup>	Lifrabilun <sup>4</sup> (í sumum tilvikum banvæn eða krefst 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. almennur kláði)	Ofsakláði, flekkblæðing <sup>4</sup>	Ofnæmisbjúgur <sup>4</sup> , hármisur, ljósnæmi	Skinnflagningsbólga <sup>4</sup> , regnbogaroðasótt <sup>4</sup> , Stevens-Johnson heilkenni <sup>4</sup> , dreplos í húðþekju <sup>4</sup> , lyfjasvörun með fjölgun eosínfíkla og áhrifum á allan líkamann (DRESS) <sup>4</sup> , bráð, dreifð húðútbrot með vilsublöðrum <sup>4</sup> , blöðruútpot <sup>4</sup>	
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>		Liðverkur <sup>4</sup>	Vöðvakrampar (sinadráttur í fótleggjum)		Vöðvaþroti <sup>4</sup>	
<b>Nýru og þvægfæri</b>			Aukning kreatíníns, aukning þvægafnis	Bráð nýrnabilun <sup>4</sup> , blóðnatríumlækkun <sup>4</sup>	Millivefsnýrnabólga <sup>4</sup> , nýrungaheilkenni <sup>4</sup> , nýrnahnoðrabólga með lágmarks-skemmdum <sup>4</sup>	
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>				Truflun á tíðum <sup>4</sup>		Ófrjósemi kvenna (minnkuð frjósemi kvenna) <sup>3</sup>
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>		Flensulík einkenni, bjúgur á útlimum/vökvasöfnun	Bjúgur í andliti, brjóstverkur <sup>4</sup>			

Áverkar og eitranir		Áverkar (áverkar vegna slysa)				
---------------------	--	-------------------------------	--	--	--	--

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

<sup>2</sup> Að auki, eftirfarandi *áður óþekktar* aukaverkanir komu fram í forvarnarrannsóknum á kirtilsepageri (polyp prevention trials), þar sem sjúklingum var gefið celecoxib 400 mg á sólarhring í tveimur klínískum rannsóknum sem stóðu yfir í allt að 3 ár (APC og PreSAP rannsóknirnar): **Algengar:** hjartaöng, heilkenni ristilertingar, nýrnasteinakvilli, aukning kreatínins í blóði, góðkynja stækkun blöðruhálskirtils, þyngdaraukning. **Sjaldgæfar:** helicobacter sýking, ristill, ámusótt, berkjulungnabólga, völungarhúsbólga, tannholdsbólga, fituvefsæxli, augngrugg, tárablæðing, djúpæða segamyndun, raddtruflun, blæðingar frá gyllinæð, tíðar hægðir, sáramyndun í munni, ofnæmishúðbólga, sinarhlaupbelgur (ganglion), næturmiga, blæðingar frá leggöngum, eymsli í brjóstum, beinbrot á neðri útlimum, aukning á natríum í blóði.

<sup>3</sup> Konur sem ætluðu að verða þunguðar voru ekki með í rannsókninni og því voru gögn um tíðni þungunar ekki áreiðanleg.

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

Í lokaniðurstöðum úr APC og PreSAP rannsóknunum, á sjúklingum sem fengu 400 mg af celecoxibi á sólarhring í allt að 3 ár (sameiginlegar niðurstöður úr báðum rannsóknunum; 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 heilablóðfalls (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 til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmun

Engin klínísk reynsla liggur fyrir af ofskömmun. Heilbrigðum einstaklingum hafa verið gefnir allt að 1200 mg stakir skammtar og allt að 1200 mg endurteknir skammtar tvisvar sinnum á sólarhring í nýu 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: Bólguþeyðandi gigtarlyf sem ekki eru sterar (NSAID), Coxíþ.  
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 sjálfbóðaliðum ekki sést nein tölfraðilega marktæk hömlun á COX-1 (metið sem *ex vivo* hömlun á myndun thromboxans B2 [TxB2]).

### Lyfhrif

Cyclooxygenasi stjórnar nýmyndun prostaglandina. 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 bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) og sértækra COX-2 hemla, geta skipt klínísku máli fyrir sjúklinga sem eru í hættu á að fá segarek. Sértækir COX-2 hemlar draga úr myndun prostacyklína 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-arylamin sulphonamidum (t.d. thiazid, furosemid) en frábrugðið arylamin sulphonamidum (t.d. sulfomethoxazoli og öðrum sýklalyfjum af flokki sulphonamida).

Sést hafa skammtaháð áhrif á myndun TxB2 við stóra skammta af celecoxibi. 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 4200 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 2100 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 fjórum sinnum á sólarhring, 200 mg tvisvar á sólarhring og 400 mg fjórum sinnum 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 speglaðar á efri hluta meltingarvegar, hjá um það bil 4500 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 (1000 mg á sólarhring) og ibuprofen (2400 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 langtíma rannsókn 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 samtímis celecoxibi eru í fjórfalt meiri hættu á að fá fylgikvilla sáramyndunar samanborið við þá sem nota celecoxib eingöngu. Tíðni klínískt marktækrar lækkunar 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 lækkun 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 diclofenaci með hægri losun 75 mg tvisvar á dag 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 heilablæðingar, 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 heilablæðingar 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 samsettu endapunkti (dauði vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps og heilablæðingar) samanborið við lyfleysu var 1.14 (95% CI 0.61-2.12) 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.

## 5.2 Lyfjahlvörð

### Frásög

Celecoxib frásögast vel og nær hámarksþéttni í plasma eftir um það bil 2-3 klst. Inntaka samtímis mat (mjög fiturík máltíð) seinkar frásogi um nálægt 1 klst.

Hjá heilbrigðum, fullorðnum sjálfboðaliðum var almenn heildarútsætning (AUC) celecoxibs jafngild, hvort sem celecoxib var gefið sem heilt hylki eða innihaldi hylkisins dreift á eplamauk. Engar marktækar breytingar á  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  eða  $T_{1/2}$  komu fram eftir gjöf innihalds hylkjanna með eplamauki.

### 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 eins og 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 lyfjahlvörðum celecoxibs 200 mg á sólarhring hjá heilbrigðum einstaklingum, með arfgerð annað hvort CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3 eða CYP2C9\*3/\*3, var meðaltal  $C_{max}$  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 stakskammta rannsóknum, með samtals fimm einstaklingum með arfgerð CYP2C9\*3/\*3, jókst stakskammta AUC 0-24 u.þ.b. þrefalt samanborið við einstaklinga með eðlilegt 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 með þekkta skerðingu, eða þar sem grunur leikur á að um skert CYP2C9 umbrot sé að ræða, byggt á fyrri sögu/reynslu með öðrum CYP2C9 hvarfefnum (sjá kafla 4.2).

Ekki hefur orðið vart við neinn klínískt marktækan mun á lyfjahlvörðum 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 fráþending.

Lítil reynsla er af notkun celecoxibs handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Lyfjahlvörf celecoxibs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi en ólíklegt er að þau séu verulega frábrugðin hjá þessum sjúklingum. Gæta skal 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 tífoldur. Innan ráðlagðs skammtabils eru lyfjahlvörf celecoxibs óháð skammti og tíma.

Binding við plasmaprótein er um það bil 97% við meðferðarþéttni í plasma og celecoxib hefur ekki sérstaka bindisækni í rauðkorn. Helmingunartími brotthvarfs er 8-12 klst. Jafnvægi næst í plasmáþéttni 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/dag (u.þ.b. 2-föld útsetning hjá mönnum við 200 mg tvisvar á dag, samkvæmt AUC<sub>0-24</sub>) 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 kanínum var gefið lyfið meðan á líffæramyndun stóð. Þegar rottum var gefið celecoxib til inntöku í skömmtum sem námu  $\geq 30$  mg/kg/dag (u.þ.b. 6-föld útsetning hjá mönnum við 200 mg tvisvar á dag, samkvæmt AUC<sub>0-24</sub>) meðan á líffæramyndun stóð sást skammtaháð aukning á tíðni þindarslits (diaphragmatic hernia). Búast má við þessum áhrifum eftir hömlun á nýmyndun prostaglandína. Útsetning fyrir celecoxibi snemma í fósturþroska hjá rottum olli tapi fósturvísa fyrir og eftir hreiðrun og dró úr lifun fósturvísa og fóstura.

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

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

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Hylkin innihalda:

Laktósa einhýdrat  
Natríumkroskarmellósa  
Povidone K30  
Natríumlárylsúlfat  
Magnesíumsterat.

#### Skeljarnar í 100 mg hylkjum innihalda:

Matarlím  
Títantvíoxíð (E171)  
Indigotin (Indigo carmine) (E132)

#### Skeljarnar í 200 mg hylkjum innihalda:

Matarlím  
Títantvíoxíð (E171)

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

Cloxabix 100 mg er pakkað í PVC/Ál þynnur sem 2, 5, 6, 10, 20, 30, 40, 50, 60 og 100 hylkja pakkningar.

Cloxabix 200 mg er pakkað í PVC/Ál þynnur sem 2, 5, 6, 10, 20, 30, 40, 50, 60 og 100 hylkja pakkningar.

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**

Williams & Halls ehf  
Reykjavíkurvegur 62, Hafnarfjörður  
Ísland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/12/126/01-02

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 29. janúar 2013.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 12. september 2017.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

5. febrúar 2019.