

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Celebrex, 100 mg kõvakapslid

Celebrex, 200 mg kõvakapslid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kapslid sisaldavad 100 mg või 200 mg tselekoksiibi.

INN. *Celecoxibum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Laktoos (iga kapsel sisaldab vastavalt 149,7 mg või 49,8 mg laktoosmonohüdraati; vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Kõvakapslid, (kapsel).

Läbipaistmatud valged kahe sinise ribaga kapslid tähistusega 7767 ja 100 (Celebrex 100 mg).

Läbipaistmatud valged kahe kuldse ribaga kapslid tähistusega 7767 ja 200 (Celebrex 200 mg).

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Osteoartroosi, reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi sümptomaatiline ravi täiskasvanutel.

Selektiivse tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitori väljakirjutamise üle otsustades tuleb hinnata patsiendi kõiki riskifaktoreid (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Kuna tselekoksiibist tingitud kardiovaskulaarsed riskid võivad olla kõrgemad suurema annuse ja pikema ravi puhul, tuleb kasutada väikseimat toimivat ööpäevast annust võimalikult lühikest aega. Patsiendi sümptomaatilise ravi vajadust ning ravivastust tuleb regulaarselt hinnata, eriti osteoartroosiga patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.8 ja 5.1).

##### *Osteoartroos*

Tavaline soovitatav ööpäevane annus on 200 mg võetuna kas üks kord ööpäevas või jagatuna kaheks üksikannuseks. Patsientidel, kellel nimetatud annus ei taga vaevuste piisavat leevenemist, võib vajadusel kasutada ka annust 200 mg kaks korda ööpäevas. Kui kahe nädala jooksul ei ilmne ravist saadav kasu, tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi.

##### *Reumatoidartriit*

Soovitatav ööpäevane algannus on 200 mg jagatuna kaheks üksikannuseks. Vajadusel võib annust hiljem suurendada annuseni 200 mg kaks korda ööpäevas. Kui kahe nädala pärast ei suurene ravist saadav kasu, tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi.

### *Anküloseeriv spondüliit*

Soovitav ööpäevane annus on 200 mg võetuna kas üks kord ööpäevas või jagatuna kaheks üksikannuseks. Mõnedel patsientidel, kellel nimetatud annus ei leevenda vaevusi piisavalt, võib annust suurendada 400 mg üks kord päevas või jagada kaheks üksikannuseks. Kui ravimist saadav kasu ei suurene pärast kahte nädalat, tuleb kaaluda muid ravivõimalusi.

Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus kõikide näidustuste puhul on 400 mg.

### Patsientide erirühmad

#### *Eakad*

Nagu nooremate täiskasvanute puhul, tuleb ravi alustada annusega 200 mg ööpäevas. Vajadusel võib ööpäevast annust hiljem suurendada annuseni 200 mg kaks korda ööpäevas. Erilise ettevaatusega tuleb ravida eakaid patsiente, kellel kehamass on alla 50 kg (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### *Lapsed*

Tselekoksiibi kasutamine lastel ei ole näidustatud.

#### *CYP2C9 aeglased metaboliseerijad*

Patsientidele, kelle kohta on teada või keda kahtlustatakse, et nad on CYP2C9 aeglased metaboliseerijad (lähtudes genotüübist või eelnevast anamneesist/kogemusest teiste CYP2C9 substraatidega), tuleb tselekoksiibi manustada ettevaatusega, sest annusest sõltuvate kõrvaltoimete tekkeoht on suurenenud. Kaaluge annuse langetamist pooleni väikseimast soovitatud annusest (vt lõik 5.2).

#### *Maksakahjustus*

Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (seerumi albumiinisaldus 25...35 g/l) tuleb ravi alustada poole väiksema annusega, kui on normaalse maksafunktsiooniga patsientidele soovitatav annus. Ravikogemus sellistel patsientidel piirub maksatsirroosi põdevate haigetega (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### *Neerukahjustus*

Tselekoksiibi kasutamise kogemus kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel on üsna piiratud, mistõttu tuleb selliseid patsiente ravida ettevaatusega (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

### Manustamisviis

#### *Suukaudne*

Tselekoksiibi kapsleid võib võtta kas koos toiduga või ilma. Patsientidel, kellel on raskusi kapslite neelamisega, võib tselekoksiibi kapsli sisu lisada õunamahlale, riisipudrule, jogurtile või purustatud banaanile. Selleks tuleb kogu kapsli sisu hoolikalt tühjendada teelusikatäiele jahedale või toatemperatuuril õunamahlale, riisipudrule, jogurtile või purustatud banaanile ning võtta kohe sisse koos 240 ml veega. Õunamahlale, riisipudrule või jogurtile puistatud kapsli sisu on külmkapis (2...8 °C) stabiilne kuni 6 tunni vältel. Purustatud banaanile puistatud kapsli sisu ei tohi kunagi külmkapis säilitada ja see tuleb kohe sisse võtta.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Teadaolev ülitundlikkus sulfoonamiidide suhtes.

Aktiivne peptiline haavand või seedetrakti verejooks.

Patsiendid, kellel on atsetüülsalitsüülhappe (aspiriin) või teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-de), sealhulgas COX-2 inhibiitorite võtmise järgselt esinenud astma, äge riniit, ninapoliüübid, angioneurootiline turse, urtikaaria või muud allergilised reaktsioonid.

Rasedad ja fertiilses eas naised, välja arvatud juhul, kui kasutatakse mõnda tõhusat rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.6). Uuringud kahel loomaliigil on näidanud, et tselekoksiib võib põhjustada kaasasündinud väärarenguid (vt lõigud 4.6 ja 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada, kuid seda ei saa välistada.

Rinnaga toitmine (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

Raske maksapuudulikkus (seerumi albumiinisaldus  $< 25$  g/l või Child-Pugh  $\geq 10$ ).

Patsiendid, kellel kreatiniini kliirens on hinnanguliselt  $< 30$  ml/min.

Põletikulised soolehaigused.

Südame paispuudulikkus (NYHA II-IV).

Südame isheemiatõbi, perifeersete arterite haigus ja/või tserebrovaskulaarne haigus.

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

##### Seedetrakti toimed

Tselekoksiibiga ravitud patsientidel on esinenud seedetrakti üla- või alaosa tüsistusi (perforatsioone haavandeid või verejookse), millest mõned on olnud letaalse lõppega. Tselekoksiibi kasutamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on suurim risk MSPVA-dega seotud gastrointestinaalsete kõrvaltoimete tekkeks: eakad patsiendid; patsiendid, kes kasutavad mõnda teist MSPVA-d või trombotsüütide agregatsiooni pärssivaid ravimeid (nt atsetüülsalitsüülhappe) või glükokortikosteroide samaaegselt; alkoholi tarbivad patsiendid või patsiendid, kellel esineb anamneesis varasem seedetrakti haigus, nagu seedetrakti haavand või seedetrakti verejooks.

Tselekoksiibi kasutamisel koos atsetüülsalitsüülhappega (ka väikestes annustes) suureneb veelgi gastrointestinaalsete kõrvaltoimete (seedetraktihaavand või muud seedetrakti tüsistused) tekkerisk.

Pikaajalistes kliinilistes uuringutes ei ole leitud olulist erinevust gastrointestinaalses ohutuses, kui koos kasutatakse selektiivseid COX-2 inhibiitoreid ja atsetüülsalitsüülhapet või MSPVA-d ja atsetüülsalitsüülhapet (vt lõik 5.1).

##### Samaaegne MSPVA-de kasutamine

Tselekoksiibi samaaegset kasutamist koos atsetüülsalitsüülhapet mittesisaldavate MSPVA-dega tuleb vältida.

##### Kardiovaskulaarsed toimed

Tõsiste kardiovaskulaarsete juhtude, peamiselt müokardiinfarkti esinemissageduse suurenemist võrreldes platseeboga on leitud pikaajalises platseebokontrollitud uuringus isikutel, kellel olid sporaadilised adenomatoossed polüübid, mida raviti tselekoksiibiga ööpäevases annuses 200 mg kaks korda ööpäevas (BID) ja 400 mg BID (vt lõik 5.1).

Et kardiovaskulaarne risk võib olla suurem tselekoksiibi suurema annuse ja ravi pikema kestuse puhul, peab ravi olema võimalikult lühiajaline ja kasutada tuleb väikseimat efektiivset ööpäevast annust. MSPVA-sid, sh selektiivseid COX-2 inhibiitoreid, on pikaajalisel kasutamisel seostatud kardiovaskulaarsete ja trombootiliste kõrvaltoimete suurenenud tekkeriskiga. Üksikannusega seotud riski täpset suurust ei ole kindlaks määratud, samuti ei ole teada täpne ravi kestus, mis on seotud riski suurenemisega.

Sümptomaatilise ravi vajadust ja ravivastust tuleb regulaarselt hinnata, eriti osteoartroosiga patsientidel (vt lõigud 4.2, 4.3, 4.8 ja 5.1).

Selektiivsed COX-2 inhibiitorid ei asenda atsetüülsalitsüülhapet kardiovaskulaarsete trombembooliliste haiguste profülaktikas, sest neil puudub toime trombotsüütide agregatsioonile. Seetõttu ei tohi antitrombootilist ravi katkestada (vt lõik 5.1).

#### Vedelikupeetus ja tursed

Nii nagu teiste prostaglandiinide sünteesi pärssivate ravimite korral, on ka tselekoksiibi kasutataval patsientidel täheldatud vedelikupeetust ja tursed. Seetõttu tuleb südamepuudulikkuse, südame vasaku vatsakese funktsioonihäire või hüpertensiooni korral ja mis tahes muu geneesiga tursetega patsientidel tselekoksiibi kasutamisel olla ettevaatlik, sest prostaglandiinide sünteesi pärssimine võib endaga kaasa tuua neerufunktsiooni halvenemise ja vedelikupeetuse. Ettevaatlik tuleb olla ka samaaegset diureetilist ravi saavatel või mõnel muul põhjusel hüповoleemiast ohustatud patsientidega.

#### Hüpertensioon

Nagu kõigi MSPVA-de puhul, võib tselekoksiibi kasutamine põhjustada hüpertensiooni tekkimise või süvendada olemasolevat hüpertensiooni. Mõlemal juhul võib suureneda kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete esinemissagedus. Seetõttu tuleb vererõhku hoolikalt jälgida nii tselekoksiibravi alustamisel ajal kui ka kogu ravikuuri vältel.

#### Toime maksale ja neerudele

Neeru- või maksafunktsiooni kahjustusest ja südamefunktsiooni häiretest on eelkõige ohustatud eakad patsiendid ja seetõttu tuleb neid ravi ajal hoolikalt jälgida.

MSPVA-d, sh tselekoksiib, võivad põhjustada neerutoksilisust. Tselekoksiibiga läbi viidud kliinilistes uuringutes on leitud samasuguseid toimeid neerudele kui muude sarnaste MSPVA-de puhul. Kõige suurem oht neerutoksilisuse tekkimiseks on patsientidel, kellel on neerufunktsiooni kahjustus, südamepuudulikkus või maksafunktsiooni häire, kes võtavad diureetikume, angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoreid, angiotensiin II retseptori antagonistide, samuti eakatel patsientidel (vt lõik 4.5). Selliseid patsiente tuleb kogu tselekoksiibravi ajal hoolikalt jälgida.

Tselekoksiibi kasutamisel on teatatud mõnedest tõsistest maksareaktsioonidest, sealhulgas fulminantsest hepatiidist (millest mõned juhud on lõppenud letaalselt), maksanekroosist ja maksapuudulikkusest (millest mõned juhud on olnud letaalsed või nõudnud maksasiirdamist). Nende kõrvaltoime teatiste alusel, kus oli olemas reaktsiooni tekkeaeg, võib öelda, et enamuse tõsistest maksareaktsioonidest tekkis ühe kuu jooksul pärast ravi alustamist tselekoksiibiga (vt lõik 4.8).

Kui patsientidel ravi ajal mõne ülalnimetatud organsüsteemi funktsioonid halvenevad, siis tuleb kasutusele võtta sobivad meetmed ja kaaluda tselekoksiibi ravi lõpetamist.

#### CYP2D6 inhibeerimine

Tselekoksiib inhibeerib CYP2D6 ensüümi. Ehkki tselekoksiib ei ole nimetatud ensüümi eriti tugev inhibiitor, võib tselekoksiibi kasutamisel osutada vajalikuks teiste samaaegselt kasutatavate CYP2D6 poolt metaboliseeritavate ravimite annuse vähendamine (vt lõik 4.5).

#### CYP2C9 aeglased metaboliseerijad

Patsiente, kes teadaolevalt on CYP2C9 ensüümi poolt metaboliseeritavate ravimite aeglased metaboliseerijad, tuleb ravida ettevaatusega (vt lõik 5.2).

#### Nahareaktsioonid ja süsteemsed ülitundlikkusreaktsioonid

Tselekoksiibi kasutamisel on teatatud rasketest väga harva esinevatest nahareaktsioonidest (mõned neist on olnud fataalsed) nagu eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom ja epidermise toksiline nekrolüüs (vt lõik 4.8). Patsientidel on nende reaktsioonide tekkerisk kõige suurem ravikuuri alguses. Enamusel juhtudest on reaktsioon alanud ravi esimesel kuul. Tselekoksiibiga ravitud

patsientidel on täheldatud raskeid ülitundlikkusreaktsioone (nagu anafülaksia, angioödeem ja ravimilööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS või ülitundlikkus sündroom)) (vt lõik 4.8). Patsientidel, kellel on teadaolev ülitundlikkus sulfoonamiidide suhtes, võib olla suurem oht raskete ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks (vt lõik 4.3). Esimeste nahalööbe, limaskesta kahjustuste või ükskõik milliste teiste ülitundlikkusnähtude ilmnemisel tuleb tselekoksiibravi katkestada.

### Üldine

Tselekoksiib võib varjata palavikku ja muid põletikunähte.

### Kasutamine koos suukaudsete antikoagulantidega

Patsientidel, kes saavad samaaegset ravi varfariiniga, on teatatud tõsistest verejooksudest, millest mõned on lõppenud surmaga. Samaaegsel ravil on teatatud protrombiini aja (INR) pikenemisest. Seetõttu tuleb varfariini/kumariini tüüpi suukaudseid antikoagulante võtvatel patsientidel seda tähelepanelikult jälgida, eriti kui ravi alustatakse tselekoksiibiga või kui tselekoksiibi annust muudetakse (vt lõik 4.5). MSPVA-de samaaegne kasutamine koos antikoagulantidega võib suurendada verejooksu riski. Ettevaatlik tuleb olla kui tselekoksiibi kombineeritakse koos varfariiniga või teiste uudsete suukaudsete antikoagulantidega (näiteks apiksabaan, dabigatraan, rivaroksabaan).

### Abiained

Celebrex 100 mg ja 200 mg kapslid sisaldavad laktoosi (vastavalt 149,7 mg ja 49,8 mg). Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, täielik laktaasipuudulikkus või glükoos-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit kasutada.

Celebrex 100 mg ja 200 mg sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Farmakodünaamilised koostoimed

#### *Antikoagulandid*

Samaaegselt tselekoksiibi ja varfariini või muid antikoagulante kasutavatel patsientidel tuleb jälgida verehüübivuse näitajaid, seda eelkõige esimestel päevadel pärast ravi alustamist tselekoksiibiga või tselekoksiibiannuse muutmist, sest nimetatud patsientidel on suurem risk verejooksude tekkeks. Seetõttu tuleb suukaudseid antikoagulante saavatel patsientidel hoolikalt jälgida protrombiini aega (INR), seda eelkõige esimestel päevadel pärast ravi alustamist tselekoksiibiga või tselekoksiibiannuse muutmist (vt lõik 4.4). Protrombiiniaja pikenemisega seoses on täheldatud verejookse (mõnel juhul letaalse lõppega), seda eelkõige eakatel samaaegselt tselekoksiibi ja varfariini kasutanud patsientidel.

#### *Hüpertensioonivastased ravimid*

Hüpertensioonivastased MSPVA-d võivad vähendada hüpertensioonivastaste ravimite, sealhulgas ACE inhibiitorite, angiotensiin II antagonistide, diureetikumite ja beetablokaatorite mõju. MSPVA-de puhul võib mõnedel neerufunktsiooni häirega patsientidel (nt vedelikupuudusega, diureetikume kasutavad või eakad patsiendid) suurendada ägeda neerupuudulikkuse tekkerisk (neerupuudulikkus on tavaliselt pöörduv), kui ACE inhibiitoreid või angiotensiin II retseptori antagonistide ja/või diureetikume kombineeritakse MSPVA-dega, sealhulgas tselekoksiibiga (vt lõik 4.4). Seetõttu tuleb selliseid kombinatsioone manustada ettevaatusega, eriti eakatele patsientidele. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud ja neerufunktsiooni tuleb jälgida kaasuva ravi alustamisel ning seejärel perioodiliselt.

28-päevases kliinilises uuringus patsientidega, kelle I ja II astme hüpertensiooni hoiti kontrolli all lisinopriiliga, ei suurendanud tselekoksiibi manustamine annuses 200 mg BID võrreldes platseebo manustamisega kliiniliselt olulisel määral keskmist ööpäevast süstoolset ega diastoolset vererõhku – seda määrati 24-tunnise ambulatoorse vererõhu jälgimisega. Patsientidest, keda raviti tselekoksiibiga annuses 200 mg BID, loeti viimasel kliinilisel visiidil lisinopriilile mitte reageerinuks 48% (seda

defineeriti kui mansetiga mõõdetud diastoolset vererõhku, mis oli > 90 mmHg või mansetiga mõõdetud diastoolse vererõhu tõusu > 10% võrra võrreldes algtasemega) võrreldes 27% platseeborühmas; see erinevus oli statistiliselt oluline.

#### *Tsüklosporiin ja takroliimus*

MSPVA-de ja tsüklosporiini või takroliimuse samaaegsel kasutamisel võib vastavalt tsüklosporiini või takroliimuse nefrotoksiline toime tugevneda. Kui tselekoksiibi kasutatakse samaaegselt koos mõne eelpool nimetatud ravimiga, tuleb hoolikalt jälgida patsiendi neerufunktsiooni.

#### *Atsetüülsalitsüülhape*

Tselekoksiibi võib kasutada samaaegselt koos atsetüülsalitsüülhappe väikeste annustega, samas ei asenda tselekoksiib atsetüülsalitsüülhapet tromboosi profülaktikas. Nagu ka teiste MSPVA-de puhul, täheldati tselekoksiibiga läbi viidud uuringutes samaaegselt tselekoksiibi ja väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet kasutanud patsientidel seedetrakti haavandite või muude seedetraktiga seotud tüsistuste tekkeriski suurenemist võrreldes ainult tselekoksiibi kasutanud patsientidega (vt lõik 5.1).

### Farmakokineetilised koostoimed

#### *Tselekoksiibi mõju teistele ravimitele*

##### *CYP2D6 inhibeerimine*

Tselekoksiib on ensüüm CYP2D6 inhibiitor. CYP2D6 substraatide plasmakontsentratsioon võib suureneda, kui neid kasutada samaaegselt koos tselekoksiibiga. CYP2D6 poolt metaboliseeritavateks ravimiteks on näiteks antidepressandid (tritsüklilised antidepressandid ja serotoniini tagasihaarde inhibiitorid), neuroleptikumid, antiarütmikumid jt. Ravi alustamisel tselekoksiibiga või tselekoksiibi kasutamise lõpetamisel võib osutada vajalikuks eelpool nimetatud ravimite annuse vastavalt kas vähendamine või suurendamine.

Tselekoksiibi samaaegne manustamine annuses 200 mg kaks korda ööpäevas suurendas dekstrometorfaani ja metoprololi (CYP2D6 substraadid) plasmakontsentratsiooni vastavalt 2,6 ja 1,5 korda. See suurenemine on tingitud tselekoksiibi inhibeerimisest tselekoksiibi poolt, mille tulemuseks on CYP2D6 substraatide metabolismi vähenemine.

##### *CYP2C19 inhibeerimine*

*In vitro* uuringutes on leitud, et tselekoksiib võib mõnevõrra inhibeerida ka CYP2C19 poolt katalüüsivat metabolismi. Antud *in vitro* leiu kliiniline tähendus ei ole selge. CYP2C19 poolt metaboliseeritavateks ravimiteks on näiteks diasepaam, tsitalopraam ja imipramiin.

##### *Metotreksaat*

Reumatoidartriidihaigete puhul ei ole tselekoksiibil leitud statistiliselt olulist mõju reumatoidartriidi raviks manustatud metotreksaadi farmakokineetikale (plasma- ja renaalsele kliirensile). Siiski tuleb metotreksaadi ja tselekoksiibi samaaegsel kasutamisel arvestada metotreksaadist tuleneva toksilisusega ja patsienti hoolikalt jälgida.

##### *Liitium*

Tervetel vabatahtlikel täheldati tselekoksiibi (annuses 200 mg kaks korda ööpäevas) ja liitiumi (annuses 450 mg kaks korda ööpäevas) samaaegsel manustamisel liitiumi keskmise maksimaalse plasmakontsentratsiooni ( $C_{max}$ ) 16%-list ja keskmise kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) 18%-list suurenemist. Seetõttu tuleb liitiumravi saavaid patsiente kaasuva tselekoksiibravi alustamisel või lõpetamisel hoolikalt jälgida.

##### *Suukaudsed rasestumisvastased vahendid*

Koostoimeuuringus ei leitud tselekoksiibil kliiniliselt olulist mõju suukaudsete rasestumisvastaste preparaatide (1 mg noretisterooni/35 mikrogrammi etüüülöstradioli) farmakokineetikale.

### Glibenklamiid/tolbutamiid

Ei ole leitud, et tselekoksiibil oleks kliiniliselt oluline mõju tolbutamiidi (CYP2C9 substraat) või glibenklamiidi farmakokineetikale.

### *Teiste ravimite mõju tselekoksiibile*

#### CYP2C9 aeglased metaboliseerijad

CYP2C9 aeglastel metaboliseerijatel, kelle süsteemne ekspositsioon tselekoksiibile on suurenenud, võib samaaegne ravi CYP2C9 inhibiitoritega nagu flukonasool, põhjustada tselekoksiibi ekspositsiooni täiendavat suurenemist. Teadaolevalt tuleb CYP2C9 aeglase metaboliseerijate puhul selliseid kombinatsioone vältida (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

#### CYP2C9 inhibiitorid ja indutseerijad

Et tselekoksiibi metaboliseeritakse peamiselt ensüüm CYP2C9 poolt, siis tuleb tselekoksiibiannust poole võrra vähendada, kui seda kasutatakse samaaegselt koos flukonasooliga. Tselekoksiibi 200 mg üksikannuse ja tugeva CYP2C9 ensüümsüsteemi inhibiitori flukonasooli 200 mg üksikannuse samaaegsel manustamisel täheldati tselekoksiibi  $C_{max}$ -i 60%-list ja AUC 130%-list suurenemist. CYP2C9 indutseerivate ravimite (näiteks rifampitsiin, karbamasepiin ja barbituraadid) samaaegsel kasutamisel koos tselekoksiibiga võib tselekoksiibi plasmakontsentratsioon väheneda.

#### Ketokonasool ja antatsiidid

Ei ole leitud, et ketokonasool või antatsiidid mõjutaksid tselekoksiibi farmakokineetikat.

### *Lapsed*

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Loomkatsetes rottidel ja küülikutel on tselekoksiibi manustamisel täheldatud reproduktsioonitoksilisust, sealhulgas kaasasündinud väärarenguid (vt lõigud 4.3 ja 5.3). Prostaglandiinide sünteesi inhibeerimine võib rasedusele negatiivselt mõjuda. Epidemioloogiliste uuringute andmed viitavad iseeneslike abortide suurenenud riskile, kui prostaglandiinide sünteesi inhibiitoreid kasutatakse raseduse varases staadiumis. Võimalik risk inimesele ei ole teada, kuid seda ei saa välistada. Tselekoksiib, nagu ka teised prostaglandiinide sünteesi inhibeerivad ravimid, võib põhjustada emaka inertsust ja loote arterioosjuha enneaegset sulgumist raseduse kolmandas trimestris.

MSPVA-de, sh tselekoksiibi kasutamisel raseduse teisel või kolmandal trimestril võivad need põhjustada lootel neerude funktsioonihäireid, mis võib lõppeda lootevee mahu vähenemise või tõsistel juhtudel oligohüdrarnioniga. Need kõrvaltoimed võivad ilmneda kohe pärast ravi alustamist ning on üldjuhul pöörduvad.

Tselekoksiib on vastunäidustatud raseduse puhul ja naistel, kes võivad rasestuda (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Kui naine rasestub tselekoksiibravi ajal, tuleb tselekoksiibi kasutamine lõpetada.

### Imetamine

Imetavatel rottidel on tselekoksiibi rinnapiimas leitud samas kontsentratsioonis kui vereplasmas. Tselekoksiibi manustamine piiratud hulgal imetavatele naistele on näidanud, et tselekoksiib eritub rinnapiimaga väga väikestes kogustes. Celebrexi kasutamise ajal ei tohi last imetada.

### Fertiilsus

Lähtudes MSPVA-de, sh tselekoksiibi, toimemehhanismist, võivad need edasi lükata või takistada munasarja folliikulite purunemist, mida mõnel naisel on seostatud pöörduva viljatusega.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Celebrexil on vähene toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Patsiendid, kes Celebrexi kasutamise ajal tunnevad pearinglust, vertiigot või unisust, peaksid hoiduma autojuhtimisest ja liikuvate masinatega töötamisest.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on organsüsteemide alusel loetletud ja raskusastmete kaupa järjestatud **tabelis 1**, mis peegeldab andmeid järgnevatest allikatest:

- Kõrvaltoimed esinemissagedusega rohkem kui 0,01% ja rohkem kui platseebo rühmas, mida täheldati kaheteistkümnes kuni 12 nädalat kestnud platseebo- ja/või aktiivse kontrolliga kliinilises uuringus ja kus tselekoksiibi manustati osteoartriidiga ja reumatoidartriidiga patsientidele annusevahemikus 100 mg kuni 800 mg ööpäevas. Täiendavates uuringutes, kus võrdlusravimitena kasutati mitteselektiivseid MSPVA-sid, raviti ligikaudu 7400 artriidiga patsienti tselekoksiibiga annustes kuni 800 mg ööpäevas, sh ligikaudu 2300 patsiendi ravi kestis 1 aasta või kauem. Nimetatud täiendavates uuringutes tselekoksiibi kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed olid vastavuses nendega, mida täheldati osteoartriidi ja reumatoidartriidiga patsientidel ja mis on toodud **tabelis 1**.
- Pikaajalistes polüüpide ennetamise uuringutes täheldatud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus oli suurem kui platseeborühmas. Nimetatud uuringud kestsid kuni 3 aastat ja uuringu ajal manustati patsientidele tselekoksiibi annustes 400 mg ööpäevas (*Adenoma Prevention with Celecoxib (APC)* ja *Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PreSAP)* uuringud; vt lõik 5.1, Kardiovaskulaarne ohutus – pikaajalised uuringud sporaadiliste adenomatoosete polüüpidega patsientidel).
- Turustamisjärgse seire käigus spontaanselt täheldatud kõrvaltoimed, mis registreeriti perioodi jooksul, mille vältel raviti tselekoksiibiga (erinevad annused, erinevad ravikestused ja näidustused) hinnanguliselt > 70 miljonit patsienti. Kuigi need kõrvaltoimed on tuvastatud turuletulekujärgselt, arvestati sageduse hindamisel uuringuandmetega. Esinemissagedused põhinevad kumulatiivse meta-analüüsi ühisuuringule, milles osales 38102 patsienti.

**Tabel 1. Ravimi kõrvaltoimed, mida täheldati tselekoksiibi kliinilistes uuringutes ja turuletuleku järgse seire käigus (MedDRA eelistatud terminid)**

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	Sage	Sinusiit, ülemiste hingamisteede nakkused, farüngiit, kuseteede nakkused
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	Aeg-ajalt	Aneemia
	Harv	Leukopeenia, trombotsütopeenia
	Väga harv	Pantsütopeenia <sup>4</sup>
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	Sage	Ülitundlikkus
	Väga harv	Anafülaktiline šokk <sup>4</sup> , anafülaktiline reaktsioon
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	Aeg-ajalt	Hüperkaleemia
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	Sage	Unetus
	Aeg-ajalt	Ärevus, depressioon, väsimus
	Harv	Segasus-seisund, hallutsinatsioonid <sup>4</sup>
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Sage	Pearinglus, hüpertensioon, peavalu <sup>4</sup>
	Aeg-ajalt	Ajuinfarkt <sup>1</sup> , paresteesia, unisus
	Harv	Ataksia, düsgeusia
	Väga harv	Koljusisene verejooks (sh surmaga lõppev koljusisene verejooks) <sup>4</sup> , aseptiline meningiit <sup>4</sup> , epilepsia (sh epilepsia süvenemine) <sup>4</sup> , ageusia <sup>4</sup> , anosmia <sup>4</sup>
<b>Silma kahjustused</b>	Aeg-ajalt	Ähmane nägemine, konjunktiviit <sup>4</sup>



<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
	Harv	Silmasisene verejooks <sup>4</sup>
	Väga harv	Võrkkesta arteri sulgumine <sup>4</sup> , võrkkesta veeni sulgumine <sup>4</sup>
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	Aeg-ajalt	Tinnitus, kuulmise nõrgenemine <sup>1</sup>
<b>Südame häired</b>	Sage	Müokardiinfarkt <sup>1</sup>
	Aeg-ajalt	Südamepuudulikkus, südamepekslemine, tahhükardia
	Harv	Arütmia <sup>4</sup>
<b>Vaskulaarsed häired</b>	Väga sage	Hüpertensioon <sup>1</sup> (sh hüpertensiooni süvenemine)
	Harv	Pulmonaalembolia <sup>4</sup> , nahaõhetus <sup>4</sup>
	Väga harv	Vaskuliit <sup>4</sup>
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	Sage	Riniit, köha, õhupuudustunne <sup>1</sup>
	Aeg-ajalt	Bronhospasm <sup>4</sup>
	Harv	Pneumoonia <sup>4</sup>
<b>Seedetrakti häired</b>	Sage	Iiveldus <sup>4</sup> , kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia, kõhupuhitus, oksendamine <sup>1</sup> , düsfaagia <sup>1</sup>
	Aeg-ajalt	Kõhukinnisus, gastriit, stomatiit, seedetrakti põletik (sh seedetrakti põletiku ägenemine), rõhitud
	Harv	Seedetrakti verejooks <sup>4</sup> , kaksteistsõrmikuhaavand, maohaavand, söögitoru-haavand, soolehaavand, käärsoolehaavand, sooleperforatsioon, ösofagiit, veriroe, pankreatiit, koliit <sup>4</sup>
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	Aeg-ajalt	Maksafunktsiooni häired, maksaensüümide aktiivsuse tõus (sealhulgas SGOT e ALAT ja SGPT e ASAT taseme suurenemine)
	Harv	Hepatiit <sup>4</sup>
	Väga harv	Maksapuudulikkus <sup>4</sup> (millest mõned juhud on olnud letaalsed või nõudnud maksa siirdamist), fulminantne hepatiit <sup>4</sup> (millest mõned juhud on lõppenud letaalselt), maksanekroos <sup>4</sup> , kolestaas <sup>4</sup> , kolestaatiline hepatiit <sup>4</sup> , kollatõbi <sup>4</sup>
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Sage	Lööve, sügelus (sealhulgas generaliseerunud pruritus)
	Aeg-ajalt	Urtikaaria, ekhümoos <sup>4</sup>
	Harv	Angioödem <sup>4</sup> , alopeetsia, fotosensitiivsus
	Väga harv	Eksfoliatiivne dermatiit <sup>4</sup> , multiformne erüteem <sup>4</sup> , Stevensi-Johnsoni sündroom <sup>4</sup> , toksiline epidermaalne nekrolüüs <sup>4</sup> , ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega <sup>4</sup> (DRESS), äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP) <sup>4</sup> , bulloosne dermatiit <sup>4</sup>
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	Sage	Artralgia <sup>4</sup>
	Aeg-ajalt	Lihasspasmid (jalakrambid)
	Väga harv	Müosiit <sup>4</sup>
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	Aeg-ajalt	Vere kreatiniinitaseme tõus, jääklämmastiku sisalduse suurenemine
	Harv	Äge neerupuudulikkus <sup>4</sup> , hüponatreemia <sup>4</sup>

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
	Väga harv	Interstitsiaalne nefriit <sup>4</sup> , nefrootiline sündroom <sup>4</sup> , minimaalne glomerulonefriidi kahjustus <sup>4</sup>
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Harv	Menstruatsioonihäire <sup>4</sup>
	Teadmata	Viljatus naistel (viljastumisvõime vähenemine naisel) <sup>3</sup>
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Gripitaoline haigus, perifeerne turse/vedelikupeetus
	Aeg-ajalt	Näoturse, valu rinnus <sup>4</sup>
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage	Juhuslik vigastamine (trauma)

SGOT - glutamaat-oksalaadi transaminaas, ASAT - aspartaadi aminotransferaas  
SGPT - seerumi glutamaatpüruvaadi transaminaas, ALAT –alaniini aminotransferaas

<sup>1</sup> Ravimite kõrvaltoimed, mis tekkisid polüüpide ennetamise uuringutes, esinesid kahes kuni 3 aastat kestnud kliinilises uuringus (uuringud APC ja PreSAP) isikutel, keda raviti tselekoksiibiga annuses 400 mg ööpäevas. Üldtoodud polüüpide ennetamise uuringutes täheldatud kõrvaltoimed on ainult sellised, mida on eelnevalt leitud ka turuletulekujärgse seire käigus või mis esinesid sagedamini kui artriidi uuringutes.

<sup>2</sup> Lisaks täheldati polüüpide ennetamise uuringutes (esinesid kuni 3 aastat kestnud kahes kliinilises uuringus (uuringud APC ja PreSAP) isikutel, keda raviti tselekoksiibiga annuses 400 mg ööpäevas) järgnevaid *eelnevalt teadmata* kõrvaltoimeid:

**Sage:** stenokardia, soole ärritussündroom, nefrolitiaas, vere kreatiniinitaseme tõus, healoomuline prostata hüperplaasia, kehakaalu suurenemine. **Aeg-ajalt:** helikobakteri infektsioon, võõrkehade, roos, bronhopneumoonia, labürintiit, igemeinfektsioonid, lipoom, klaaskeha hõljumid, konjunktiiv hemorraagia, süvaveeni tromboos, düsfoonia, hemorroidide veritsus, väljaheite sagenemine, suuhaavandid, allergiline dermatiit, ganglion, noktuuria, tupe verejooks, rindade hellus, jalgade fraktuurid, vere naatriumisisalduse suurenemine.

<sup>3</sup> Rasestuda soovivad naised on kõigist uuringutest välja jäetud, seega sellele kõrvaltoimele uuringu andmebaasist tõestust ei leitud.

<sup>4</sup> Esinemissagedused põhinevad kumulatiivse meta-analüüsi ühisuuringul, milles osales 38102 patsienti.

APC ja PreSAP uuringutest (kus patsiente raviti tselekoksiibiga annuses 400 mg ööpäevas kuni 3 aasta jooksul (koondatud andmed mõlemast uuringust; individuaalsete uuringute tulemuste kohta vt lõik 5.1) pärinevate lõplike andmete kohaselt (koondatud) esines müokardiinfarkti võrreldes platseeboga 7,6 patsiendil 1000-st (aeg-ajalt), kuid insuldi (erinevaid tüüpe ei eristatud) osas platseeboga erinevust ei olnud.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Tselekoksiibi üleannustamise juhte ei ole kirjeldatud. Tervetele vabatahtlikele on üheksa ööpäeva vältel manustatud tselekoksiibi üksikannusena kuni 1200 mg üks kord ööpäevas ja korduva annusena kuni 1200 mg kaks korda ööpäevas, ilma et oleks täheldatud kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid. Tselekoksiibi üleannustamise kahtlusel tuleb rakendada vastavaid toetavaid ravivõtteid nagu näiteks maoloputust, kliinilist jälgimist ja vajadusel sümptomaatilist ravi. Kõrge seonduvuse tõttu plasmavalkudega ei ole dialüüs tselekoksiibi eemaldamisel verest eriti efektiivne.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained, MSPVA-d, koksiibid  
ATC kood: M01AH01

### Toimemehhanism

Kliinilises praktikas kasutatavas annusevahemikus (200...400 mg ööpäevas) on tselekoksiib suukaudne COX-2 selektiivne inhibiitor. Nimetatud annusevahemikus ei ole tervetel vabatahtlikel täheldatud statistiliselt olulist tsüklooksügenaasi-1 (COX-1) inhibeerimist (hinnatuna tromboksaan B<sub>2</sub> [TxB<sub>2</sub>] moodustumise *ex vivo* inhibeerimise alusel).

### Farmakodünaamilised toimed

Ensüüm tsüklooksügenaas vastutab prostaglandiinide moodustumise eest. On teada kaks tsüklooksügenaasi isovormi: COX-1 ja COX-2. COX-2 on tsüklooksügenaasi isovorm, mida nagu uuringud on näidanud indutseerivad põletikulised stiimulid ja mida peetakse eelkõige vastutavaks valu, põletiku ja palaviku prostanoidsete mediaatorite sünteesi eest. COX-2 on arvatavasti seotud ka ovulatsiooni, viljastatud munaraku implantatsiooni ja arterioosjuha sulgumisega, neerufunktsiooni regulatsiooniga ja mitmete kesknärvisüsteemi funktsioonidega (palaviku induktsioon, valutundlikkus ja kognitiivsed funktsioonid). Samuti võib COX-2 omada tähtsust ka haavandi paranemises. COX-2 on tuvastatud inimesel maohaavandeid ümbritsevas koes, kuid selle seotus haavandi paranemisega ei ole tõestatud.

Mõnede COX-1-te inhibeerivate MSPVA-de ja selektiivsete COX-2 inhibiitorite erinev toime trombotsüütide funktsioonile võib omada kliinilist tähtsust trombembooliliste reaktsioonide tekkeriskiga patsientidel. Selektiivsed COX-2 inhibiitorid vähendavad süsteemse (ja seetõttu võimalik, et ka endoteliaalse) prostatsükliini moodustumist ilma et nad mõjutaksid trombotsüütide tromboksaani.

Tselekoksiib on diarüül-asendatud pürasool, mis on keemiliselt sarnane teistele mittearüülamiinsulfoonamiididele (nagu näiteks tiasiidid, furosemiid), kuid erineb arüülamiinsulfoonamiididest (nagu näiteks sulfametoksisool ja teised sulfoonamiidantibiootikumid).

Tselekoksiibi suurte annuste manustamisel on täheldatud annusest sõltuvat toimet TxB<sub>2</sub> moodustumisele. Samas ei leitud tervetel vabatahtlikel tselekoksiibiannusega 600 mg BID (ületab 3 korda maksimaalse soovitatava ööpäevase annuse) läbi viidud väikesemahulises korduva manustamisega uuringus platseeboga võrreldes mitte mingit toimet trombotsüütide agregatsioonile ja veritsusajale.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Mitmed kliinilised uuringud on kinnitanud tselekoksiibi efektiivsust ja ohutust osteoartriidi, reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi ravis. Platseebo- ja aktiivravikontrolliga kliinilistes uuringutes kestusega kuni 12 nädalat on tselekoksiibi efektiivsust põlve- ja puusaliigese osteoartriidiga kaasneva valu ja põletiku ravis hinnatud ligikaudu 4200 patsiendil. Samuti on seda platseebo- ja aktiivravikontrolliga kliinilistes uuringutes kestusega kuni 24 nädalat hinnatud ligikaudu 2100 patsiendil reumatoidartriidist tuleneva valu ja põletiku ravis. Tselekoksiib annuses 200...400 mg ööpäevas leevendas valu kuni 24 tunniks. Platseebo- ja aktiivravikontrolliga kliinilistes uuringutes kestusega kuni 12 nädalat on tselekoksiibi tõhusust anküloseeriva spondüliidi sümptomaatiliseks raviks hinnatud ligikaudu 896 patsiendil. Neis uuringuis näitas tselekoksiib annustes 100 mg BID, 200 mg üks kord ööpäevas, 200 mg BID ja 400 mg üks kord ööpäevas olulist valu, haiguse üldise aktiivsuse ja funktsiooni vähenemist anküloseeriva spondüliidi puhul.

Ligikaudu 4500 patsiendil, kes esialgselt ei põdenud haavandtõbe, on tselekoksiibiannustega 50...400 mg BID läbi viidud 5 randomiseeritud topeltblindat platseebokontrolliga uuringut, mis hõlmasid plaanilist seedetrakti ülaosa endoskoopiat. 12-nädalastes endoskoopilistes uuringutes, milles tselekoksiibi (annuses 100...800 mg ööpäevas) võrreldi naprokseeniga (annuses 1000 mg ööpäevas) ja ibuprofeeniga (annuses 2400 mg ööpäevas) täheldati tselekoksiibigrupis oluliselt väiksemat gastrodüodenaalsete haavandite tekkeriski. Samas ei täheldatud taolist erinevust tselekoksiibi ja

diklofenaki (annuses 150 mg ööpäevas) vahel. Kahes 12-nädalases uuringus ei leitud endoskoopiliste gastroduodenaalsete haavandite esinemissageduse osas erinevusi platseebo- ja tselekoksiibiannuste 200 mg ja 400 mg BID vahel.

Pikaaegses prospektiivses ohutuse uuringus (kestusega 6...15 kuud, nn CLASS-uuring) said 5800 osteoartroosiga ja 2200 reumatoidartriidiga patsienti tselekoksiibi annuses 400 mg BID ööpäevas (vastavalt 4 korda ja 2 korda suurem annus kui on soovitatav osteoartroosi ja reumatoidartriidi raviks), ibuprofeeni annuses 800 mg kolm korda ööpäevas (TID) või diklofenakki annuses 75 mg BID (mõlema puhul on tegemist tavalise terapeutilise annusega). 22% uuringusse lülitatud patsientidest kasutas samaaegselt väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet ( $\leq 325$  mg/ööpäevas), seeda eelkõige tromboosi profülaktikaks. Uuringu esmase tulemusnäitaja osas, milleks olid tüsistunud haavandid (uuringus defineeritud kui seedetrakti verejooks, perforatsioon või obstruktsioon), ei täheldatud olulist erinevust tselekoksiibi ja ibuprofeeni ning tselekoksiibi ja diklofenaki vahel. Ka tselekoksiibi ja MSPVA-de kombineeritud grupi vahel ei täheldatud tüsistunud haavandite osas statistiliselt olulist erinevust (suhteline risk kogu uuringu vältel 0,77; 95%-line usaldusvahemik 0,41...1,46). Kombineeritud tulemuskriteeriumi, milleks olid tüsistunud ja sümptomaatilised haavandid, esinemissagedus oli tselekoksiibigrupis oluliselt väiksem kui MSPVA-de kombineeritud grupis (suhteline risk 0,66; 95%-line usaldusvahemik 0,45...0,97), taolist erinevust ei täheldatud tselekoksiibi ja diklofenaki vahel. Patsientidel, kes kasutasid samaaegselt koos tselekoksiibiga väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet, täheldati tüsistunud haavandeid 4 korda sagedamini kui ainult tselekoksiibi saanud patsientidel. Kliiniliselt olulist hemoglobiinisalduse langust ( $> 2$  g/dl), mis leidis kinnitust korduval määramisel, täheldati tselekoksiibigrupis oluliselt harvemini kui MSPVA-de grupis (suhteline risk 0,29; 95%-line usaldusvahemik 0,17...0,48). Hemoglobiinisalduse languse väiksemat esinemissagedust täheldati nii patsientidel, kes kasutasid samaaegselt koos tselekoksiibiga atsetüülsalitsüülhapet, kui ka patsientidel, kes atsetüülsalitsüülhapet ei kasutanud.

Prospektiivses, randomiseeritud, 24-nädalase kestusega ohutusuuringus  $\geq 60$ -aastastel või gastroduodenaalhaavandi anamneesiga [välja arvatud atsetüülsalitsüülhappe (ASA) kasutajatel] patsientidel leiti, et teadaolevalt või arvatavalt seedetrakti päritoluga hemoglobiinisalduse ( $\geq 2$  g/dl) või hematokriti vähenemist ( $\geq 10\%$ ) esines tselekoksiibi kasutavatel patsientidel (200 mg kaks korda ööpäevas, N=2238) harvem kui diklofenak SR-i (75 mg kaks korda ööpäevas) ja omeprasooli (20 mg üks kord ööpäevas) kasutavatel patsientidel (N=2246; 0,2% vs. 1,1% teadaoleva seedetraktist tuleneva põhjuse korral,  $p=0,004$ ; 0,4% vs. 2,4% arvatava seedetraktist tuleneva põhjuse korral,  $p=0,0001$ ). Kliiniliselt väljendunud seedetrakti tüsistusi (nt perforatsioon, obstruktsioon või verejooks) esines väga vähe ja ravirühmade vahelised erinevused puudusid (4...5 juhtu rühma kohta).

#### Kardiovaskulaarne ohutus – pikaajalised uuringud sporaadiliste adenomatoosete polüüpidega patsientidel

Kaks uuringut, milles osalesid sporaadiliste adenomatoosete polüüpidega patsiendid ja mis viidi läbi tselekoksiibi abil olid APC uuring (adenoomi ennetamine tselekoksiibi abil) ja PreSAP uuring (sporaadiliste adenomatoosete polüüptide ennetamine). APC uuringus esines 3-aastase ravi jooksul tselekoksiibi kasutamisel kardiovaskulaarsete surmade, müokardiinfarktide või insuldi kombineeritud tulemusnäitaja (koondatud) annusest sõltuv esinemissageduse suurenemine võrreldes platseeboga. PreSAP uuringus sama kombineeritud tulemusnäitaja riski statistiliselt olulist suurenemist ei näidatud.

APC uuringus olid kardiovaskulaarsete surmade, müokardiinfarkti ja insuldi kombineeritud tulemusnäitaja (koondatud) suhtelised riskid võrreldes platseeboga 3,4 (95% usaldusintervall 1,4...8,5), kui tselekoksiibi manustati annustes 400 mg kaks korda ööpäevas ja 2,8 (95% usaldusintervall 1,1...7,2), kui tselekoksiibi manustati annustes 200 mg kaks korda ööpäevas. 3 aasta jooksul olid kumulatiivsed esinemissagedused selle kombineeritud tulemusnäitaja puhul vastavalt 3,0% (20/671 isikut) ja 2,5% (17/685 isikut), võrreldes 0,9% (6/679 isikut) platseebo puhul. Suurenemised mõlemas tselekoksiibi annuse grupis tekkisid platseebogrupi suhtes peamiselt müokardiinfarktide esinemissageduse suurenemise tõttu.

PreSAP uuringus oli sama kombineeritud tulemusnäitaja (koondatud) suhteline risk võrreldes platseeboga 1,2 (95% usaldusintervall 0,6...2,4), kui tselekoksiibi manustati annuses 400 mg üks kord ööpäevas. 3 aasta jooksul oli selle kombineeritud tulemusnäitaja (koondatud) kumulatiivne esinemissagedus vastavalt 2,3% (21/933 isikut) ja 1,9% (12/628 isikut). Müokardiinfarkti esinemissagedus (koondatud) oli 1,0% (9/933 isikut) kui tselekoksiibi manustati annuses 400 mg üks kord ööpäevas ja 0,6% (4/628 isikut) platseebo puhul.

Andmed kolmandast pikaajalisest uuringust ADAPT (Alzheimeri tõve põletikuvastase ennetamise uuring (*Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial*)) ei näidanud oluliselt suurenenud kardiovaskulaarset riski, kui tselekoksiibi manustati annuses 200 mg BID võrreldes platseeboga. Sarnase kombineeritud tulemusnäitaja puhul (kardiovaskulaarne surm, müokardiinfarkt, insult) oli suhteline risk võrreldes platseeboga 1,14 (95% usaldusintervall 0,61...2,15) kui tselekoksiibi manustati annuses 200 mg kaks korda ööpäevas. Müokardiinfarkti esinemissagedus oli 1,1% (8/717 patsienti), kui tselekoksiibi manustati annuses 200 mg kaks korda ööpäevas ja 1,2% (13/1070 patsienti) platseebo puhul.

Tselekoksiibi integreeritud ohutuse prospektiivne randomiseeritud hindamine võrreldes ibuprofeeni või naprokseeniga (*Prospective randomised evaluation of celecoxib integrated safety vs. ibuprofen or naproxen*, PRECISION)

Uuring PRECISION oli topeltpime kardiovaskulaarse ohutuse uuring osteoartriidi (OA) või reumatoidartriidiga (RA) patsientide seas, kellel oli kaasuv kardiovaskulaarne haigus või kõrge risk selle tekkeks ja milles võrreldi tselekoksiibi (200...400 mg ööpäevas) naprokseeni (750...1000 mg ööpäevas) ja ibuprofeeniga (1800...2400 mg ööpäevas). Esmane tulemusnäitaja oli antiagregantide uuringute koostöörühma (*Antiplatelet Trialists Collaboration*, APTC) sõltumatult määratud liit-tulemusnäitaja, mis hõlmas kardiovaskulaarset surma (sh hemorraagilistest põhjustest tingitud surm), mittefataalset müokardiinfarkti või mittefataalset insulti. Uuring oli plaanitud hindama mittehalvemust 80% statistilise võimsusega. Kõigile patsientidele määrati mao kaitseks avatult esomeprasooli (20...40 mg). Väikses annuses aspiriini võtvatel patsientidel lubati jätkata uuringueelse raviga, kusjuures peaaegu pooled patsiendid said aspiriini. Sekundaarsed ja tertsiaarsed tulemusnäitajad hõlmasid kardiovaskulaarset, seedetrakti- ja neerukahjustust. Keskmise väljastatud annus oli tselekoksiibi puhul 209 ± 37, ibuprofeeni puhul 2045 ± 246 ja naprokseeni puhul 852 ± 103 mg ööpäevas.

Esmase tulemusnäitaja osas vastas tselekoksiib võrreldes nii naprokseeni kui ibuprofeeniga kõigile neljale eelnevalt kindlaksmääratud mittehalvemuse nõudele, vt tabel 2.

Teised sõltumatult hinnatud sekundaarsed ja tertsiaarsed tulemusnäitajad hõlmasid kardiovaskulaarset, seedetrakti- ja neerukahjustust. Lisaks viidi läbi neljakuuline alamuuring, milles vaadeldi nende kolme ravimpreparaadi toimet vererõhule, mida mõõdeti ambulatoorsel jälgimisel (*ambulatory blood pressure monitoring*, ABPM).

**Tabel 2. APTC hinnatud kombineeritud tulemusnäitaja esmane analüüs**

<b>Ravikavatsusanalüüs (<i>Intent-To-Treat</i>, ITT, 30 kuu jooksul)</b>			
	<b>Tselekoksiib 100...200 mg BID</b>	<b>Ibuprofeen 600...800 mg TID</b>	<b>Naprokseen 375...500 mg BID</b>
N	8072	8040	7969
Uuringus osalejad, kellel esines kõrvaltoimeid	188 (2,3%)	218 (2,7%)	201 (2,5%)
Võrdlus paariti	<b>Tselekoksiib vs. naprokseen</b>	<b>Tselekoksiib vs. ibuprofeen</b>	<b>Ibuprofeen vs. naprokseen</b>
HR (95% CI)	0,93 (0,76; 1,13)	0,86 (0,70; 1,04)	1,08 (0,89; 1,31)
<b>Modifitseeritud ravikavatsusanalüüs (<i>Modified Intent-To-Treat</i>, mITT, ravi jätkus kuni 43 kuuni)</b>			
	<b>Tselekoksiib</b>	<b>Ibuprofeen</b>	<b>Naprokseen</b>

	<b>100...200 mg BID</b>	<b>600...800 mg TID</b>	<b>375...500 mg BID</b>
N	8030	7990	7933
Uuringus osalejad, kellel esines kõrvaltoimeid	134 (1,7%)	155 (1,9%)	144 (1,8%)
Võrdlus paariti	<b>Tselekoksiib vs. naprokseen</b>	<b>Tselekoksiib vs. ibuprofeen</b>	<b>Ibuprofeen vs. naprokseen</b>
HR (95% CI)	0,90 (0,72; 1,14)	0,81 (0,64; 1,02)	1,12 (0,889; 1,40)

HR - riskisuhe

BID - kaks korda ööpäevas

TID -- kolm korda ööpäevas

CI - usadusvahemik

N - tselekoksiibi kasutavad patsiendid

Tulemused olid üldiselt sekundaarsete ja tertsiaarsete tulemusnäitajate osas tselekoksiibi ja võrdlusravimite rühmades numbriliselt sarnased ja ühtegi ootamatut ohutusjuhtumit ei olnud.

PRECISION uuringu kokkuvõtte näitab, et kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete osas ei ole tselekoksiib väikseimas heakskiidetud annuses 100 mg kaks korda ööpäevas halvem ibuprofeenist annusevahemikus 600...800 mg kolm korda ööpäevas ega naprokseenist annusevahemikus 375...500 mg kaks korda ööpäevas. MSPVA-de klassi (sh koksiibid) kardiovaskulaarsed riskid on annussõltuvad, mistõttu ei saa tselekoksiibi annuse 200 mg ööpäevas kardiovaskulaarse liit-tulemusnäitaja tulemusi ekstrapoleerida tselekoksiibi suuremat annust sisaldavatele manustamisskeemidele.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Tselekoksiib imendub hästi ja saavutab maksimaalse plasmakontsentratsiooni 2...3 tundi pärast manustamist. Manustamine koos kõrge rasvasisaldusega toiduga pikendab tselekoksiibi imendumisaega umbes 1 tunni võrra, mille tagajärjel pikeneb  $T_{max}$  umbes 4 tunnini ja biosaadavus suureneb umbes 20%.

Tervetel vabatahtlikel oli tselekoksiibi üldine süsteemne ekspositsioon (AUC) sarnane, kui seda manustati kas terve kapslina või kapsli sisu segatuna õunamahlaga. Kapsli sisu manustamisel õunamahlaga segatuna ei täheldatud olulisi muutusi  $C_{max}$ -i,  $T_{max}$ -i ega  $T_{1/2}$  osas.

### Jaotumine

Seonduvus plasmavalkudega on terapeutiliste plasmakontsentratsioonide korral ligikaudu 97% ning ravim ei seonu eelistatult erütrotsüütidega.

### Biotransformatsioon

Tselekoksiibi metabolism toimub peamiselt ensüümi tsütokroom P450 2C9 abil. Inimese plasmast on leitud kolm metaboliiti, mis ei ole aktiivsed COX-1 või COX-2 inhibiitorid, so esmane alkohol, talle vastav karboksüülhape ja selle glükuronidi konjugaat.

Tsütokroom P450 2C9 aktiivsus on vähenenud isikutel, kellel on geeni polümorfism, mis viib ensüümi aktiivsuse vähenemisele, näiteks homosügootne CYP2C9\*3 polümorfism.

Farmakokineetilises uuringus manustati tselekoksiibi annuses 200 mg üks kord ööpäevas tervetele vabatahtlikele, kelle genotüüp oli kas CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3 või CYP2C9\*3/\*3. Tselekoksiibi keskmine  $C_{max}$  ja  $AUC_{(0-24)}$  olid 7. päevaks vastavalt ligikaudu neli korda ja seitse korda suuremad CYP2C9\*3/\*3 genotüübiga patsientidel võrreldes teiste genotüüpidega. Kolmes erinevas ühekordse annuse uuringus, milles osales ka viis CYP2C9\*3/\*3 genotüübiga isikut, suurenes ühekordse annuse

$AUC_{(0-24)}$  ligikaudu kolm korda võrreldes normaalsete metaboliseerijatega. Hinnanguliselt on homosügootse \*3/\*3 genotüübi esinemissagedus erinevate etniliste gruppide lõikes 0,3...1,0%.

Patsientidele, kellel on teada või kahtlustatakse ensüüm CYP2C9 aktiivsuse langust lähtudes eelnevast anamneesist/kogemusest teiste CYP2C9 substraatidega, tuleb tselekoksiibi manustada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Eakate afroameerika ja kaukaasia rassi kuuluvate patsientide vahel ei ole tselekoksiibi farmakokineetiliste parameetrite osas leitud kliiniliselt olulisi erinevusi.

Eakatel naistel (> 65-aastased) on tselekoksiibi plasmakontsentratsioon ligikaudu 100% võrra suurenenud.

Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga indiviididega oli kerge maksakahjustusega patsientidel tselekoksiibi  $C_{max}$  suurenenud keskmiselt 53% ja AUC keskmiselt 26%. Antud näitajad mõõduka maksakahjustusega patsientidel olid vastavalt 41% ja 146%. Tselekoksiibi metaboliseerimisvõime kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel korreleerus kõige paremini nende seerumi albumiinisaldusega. Mõõduka maksakahjustuse korral (seerumi albumiinisaldus 25...35 g/l) tuleb ravi tselekoksiibiga alustada poole väiksema annusega, kui soovitatakse normaalse maksafunktsiooniga patsientidele. Raske maksakahjustusega patsientidel (seerumi albumiinisaldus < 25 g/l) ei ole tselekoksiibi farmakokineetikat uuritud ja tselekoksiibi kasutamine on nende puhul vastunäidustatud.

Tselekoksiibi kasutamise kohta neerukahjustuse korral on vähe andmeid. Ehkki tselekoksiibi farmakokineetikat neerukahjustusega patsientidel ei ole uuritud, ei ole põhjust eeldada, et see oleks oluliselt erinev normaalse neerufunktsiooniga patsientide omast. Tselekoksiibi kasutamisel kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel tuleb olla ettevaatlik. Raske neerukahjustuse korral ei tohi tselekoksiibi kasutada.

### Eritumine

Tselekoksiib elimineerub peamiselt metaboliseerumise kaudu. Alla 1% annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Tselekoksiibi ekspositsioon võib indiviiditi erineda ligikaudu 10 korda. Tselekoksiibi farmakokineetika on terapeutilises annusevahemikus annusest ja ajast sõltumatu. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on 8...12 tundi. Tasakaaluseisundi plasmakontsentratsioonid saavutatakse 5 ravipäeva jooksul.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Kroonilise toksilisuse, mutageensuse või kantserogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele peale nende, mis on käsitletud ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudes 4.4, 4.6 ja 5.1.

Tselekoksiibi suukaudne annus  $\geq 150$  mg/kg ööpäevas (ligikaudu kahekordne ekspositsioon inimesel,  $AUC_{(0-24)}$  mõõtmisel 200 mg kaks korda ööpäevas) põhjustas vatsakeste vaheseina defektide (mis esinevad harva) ja loote arenguhäirete (nt roiete või rinnakuluude kokkukasvamine ja rinnakuluude väärarengud) esinemissageduse suurenemist, kui tselekoksiibi manustati küülikutele organogeneesi perioodil. Kui rottidele manustati organogeneesi perioodil tselekoksiibi suukaudses annuses  $\geq 30$  mg/kg ööpäevas (ligikaudu kuuekordne ekspositsioon inimesel põhineb  $AUC_{(0-24)}$  mõõtmisel 200 mg kaks korda ööpäevas), täheldati annusest sõltuvat diafragmaalsongade esinemissageduse suurenemist. Nimetatud toimed on oodatavad prostaglandiinide sünteesi inhibeerimise järel. Rottidel põhjustas tselekoksiibi manustamine varases embrüonaalse arengu perioodis loodete preimplantatsioonilist ja postimplantatsioonilist hukkumist ning vähendas embrüo/loote elulemust. Tselekoksiib eritus roti rinnapiima. Peri- ja postnataalses uuringus rottidel kutsus tselekoksiibi manustamine esile toksilisi nähte imetatavatel järglastel.

Kaheaastases toksilisuse uuringus täheldati tselekoksiibi suurte annuste kasutamisel isastel rottidel mitteadrenaalse tromboosi sagenemist.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### 100 mg kapsli sisu:

Laktoosmonohüdraat  
Naatriumlaaurüülsulfaat  
Povidoon K30  
Kroskarmelloosnaatrium  
Magneesiumstearaat

#### Kapsli kate:

Želatiin  
Titaandioksiid (E171)  
Tint sisaldab:  
Indigotiin (E132)  
Šellak  
Propüleenglükool

#### 200 mg kapsli sisu:

Laktoosmonohüdraat  
Naatriumlaaurüülsulfaat  
Povidoon K30  
Kroskarmelloosnaatrium  
Magneesiumstearaat

#### Kapsli kate:

Želatiin  
Titaandioksiid (E171)  
Tint sisaldab:  
Raudoksiid (E172)  
Šellak  
Propüleenglükool

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Läbipaistev või läbipaistmatu PVC blisterpakend või külmalumiiniumfooliumist blisterpakend.

Pakendis 100 mg 20, 30, 40, 50, 60, 100, 300 või 500 kapslit.

Pakendis 200 mg 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 300 või 500 kapslit.



Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Celebrex 100 mg: 328800  
Celebrex 200 mg: 328900

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27.10.2000  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 01.02.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

aprill 2021