

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aclexa, 100 mg kõvakapslid

Aclexa, 200 mg kõvakapslid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 100 mg kõvakapsel sisaldab 100 mg tselekoksiibi.

Üks 200 mg kõvakapsel sisaldab 200 mg tselekoksiibi.

INN. *Celecoxibum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

	100 mg kõvakapslid	200 mg kõvakapslid
laktoos	24 mg	47 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

100 mg: kapslil on valge keha ja kaas, pikkus 15,4...16,2 mm, kapslid sisaldavad valgeid või peaaegu valgeid graanuleid.

200 mg: kapslil on pruunikaskollane keha ja kaas, pikkus 18,9...19,7 mm, kapslid sisaldavad valgeid või peaaegu valgeid graanuleid.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Osteoartroosi, reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi sümptomaatiline ravi täiskasvanutel.

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

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Kuna kardiovaskulaarsed riskid võivad suurenedada koos tselekoksiibi suurema annuse ja ravi kestuse pikenedamisega, tuleb ravimit võtta võimalikult lühikest aega ja kasutada väikseimat efektiivset ööpäevast annust. Patsiendi sümptomaatilise ravi vajadust ja ravivastust tuleb perioodiliselt uuesti hinnata, eriti osteoartroosiga patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.8 ja 5.1).

##### *Osteoartroos*

Tavaline soovitatav ööpäevane annus on **200 mg võetuna üks kord ööpäevas või jagatuna kaheks üksikannuseks**. Mõnel patsiendil, kellel selle annusega sümptomid piisavalt ei leevene, võib

vajadusel **annust suurendada 200 mg-ni kaks korda ööpäevas**. Kui ravist saadav kasu kahe nädala jooksul ei suurene, tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi.

#### *Reumatoidartriit*

Soovitav ööpäevane algannus on **200 mg jagatuna kaheks üksikannuseks**. Annust võib vajaduse korral hiljem **suurendada 200 mg-ni kaks korda ööpäevas**. Kui ravist saadav kasu kahe nädala jooksul ei suurene, tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi.

#### *Anküloseeriv spondüliit*

Soovitav ööpäevane annus on **200 mg üks kord ööpäevas või jagatuna kaheks üksikannuseks**. Mõnel patsiendil, kellel selle annusega sümptomid piisavalt ei leevene, võib **annust suurendada 400 mg-ni üks kord ööpäevas või jagada kaheks üksikannuseks**. Kui ravist saadav kasu kahe nädala jooksul ei suurene, tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi.

Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus kõigil näidustusel on 400 mg.

### Eirirühmad

#### *Eakad*

Nagu nooremate täiskasvanute puhul, tuleb algul kasutada 200 mg ööpäevas. Annust võib vajaduse korral hiljem suurendada 200 mg-ni kaks korda ööpäevas. Eriline ettevaatus on vajalik eakatel patsientidel kehakaaluga alla 50 kg (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### *Maksakahjustus*

Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (seerumi albumiinisaldus 25...35 g/l) tuleb ravi alustada poole väiksema annusega soovitatavast. Kogemus sellistel patsientidel piirdub maksatsirroosi põdevate patsientidega (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### *Neerukahjustus*

Tselekoksiibi kasutamiskogemus kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel on piiratud, mistõttu tuleb selliseid patsiente ravida ettevaatlikult (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### *Lapsed*

Tselekoksiibi kasutamine lastel ei ole näidustatud.

#### *CYP2C9 aeglased metaboliseerijad*

Patsientidele, kes on teadaolevad või kahtlustatavad aeglased CYP2C9 metaboliseerijad genotüpiseerimise või varasema anamneesi/kogemuse alusel teiste CYP2C9 substraatidega, tuleb tselekoksiibi manustada ettevaatlikult, sest annusest sõltuvate kõrvaltoimete risk on suurenenud. Kaaluda annuse vähendamist pooleni soovitatavast minimaalsest annusest (vt lõik 5.2).

### Manustamisviis

#### Suukaudne

Kapslid tuleb koos veega tervelt alla neelata.

Aclexa't võib võtta koos toiduga või ilma.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.

Teadaolev ülitundlikkus sulfoonamiidide suhtes.

Aktiivne peptiline haavand või seedetrakti verejooks.

Patsiendid, kellel on atsetüülsalitsüülhappe (aspiriin) või teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d), sealhulgas COX-2 inhibiitorite võtmise järel esinenud astma, äge riniit, ninapolüübid,

angioneurootiline turse, urtikaaria või muud allergilised reaktsioonid.

Rasedad ja fertiilses eas naised, välja arvatud juhul, kui kasutatakse efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.6). Uuringud kahel loomaliigil on näidanud, et tselekoksiib põhjustab väärarenguid (vt lõigud 4.6 ja 5.3). Võimalik risk inimese rasedusele ei ole teada, kuid seda ei saa välistada.

Imetamine (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

Raske maksafunktsiooni häire (seerumi albumiinisaldus < 25 g/l või Child-Pugh' skoor  $\geq$  10).

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

Põletikuline soolehaigus.

Südame paispuudulikkus (NYHA II...IV funktsionaalne klass).

Kindlakstehtud südame isheemiatõbi, perifeersete arterite haigus ja/või tserebrovaskulaarne haigus.

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

##### Seedetrakti toimed

Tselekoksiibiga ravitud patsientidel on esinenud seedetrakti üla- ja alaosa tüsistusi (perforatsioonid, haavandid või verejooksud), millest mõned on lõppenud surmaga. Tselekoksiibi kasutamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on suurim risk MSPVA-dega seotud seedetrakti tüsistuste tekkeks: eakad, patsiendid, kes kasutavad samal ajal mõnda teist MSPVA-d või trombotsüütide agregatsiooni pärssivaid ravimeid (nt atsetüülsalitsüülhape) või glükokortikosteroide, alkoholi tarbivad patsiendid või patsiendid, kellel esineb anamneesis varasem seedetrakti haigus, näiteks haavand ja seedetrakti verejooks.

Esineb suurem seedetrakti kõrvaltoimete (seedetrakti haavand või muud seedetrakti tüsistused) risk, kui tselekoksiibi võetakse samal ajal koos atsetüülsalitsüülhappega (isegi väikestes annustes).

Pikaajalistes kliinilistes uuringutes ei ole näidatud olulist seedetrakti ohutuse erinevust selektiivsete COX-2 inhibiitorite + atsetüülsalitsüülhappe ja MSPVA-de + atsetüülsalitsüülhappe vahel (vt lõik 5.1).

##### Samaaegne MSPVA-de kasutamine

Tselekoksiibi samaaegset kasutamist teiste MSPVA-dega, mis ei ole atsetüülsalitsüülhape, tuleb vältida.

##### Kardiovaskulaarsed toimed

Pikaajalises platseebokontrolliga uuringus sporaadiliste adenomatoosete polüüpidega patsientidel, keda raviti tselekoksiibi annustega 200 mg kaks korda ööpäevas ja 400 mg kaks korda ööpäevas, esines võrreldes platseeboga suurem tõsiste kardiovaskulaarsete sündmuste, peamiselt müokardiinfarktide arv (vt lõik 5.1).

Kuna kardiovaskulaarsed riskid võivad suureneda koos tselekoksiibi annuse ja ravi pikema kestusega, tuleb ravimit võtta võimalikult lühikest aega ja kasutada väikseimat efektiivset ööpäevast annust. MSPVA-de, sealhulgas COX-2 selektiivsete inhibiitorite pikaajalist kasutamist on seostatud kardiovaskulaarsete ja trombootiliste kõrvaltoimete suurenenud riskiga. Ühekordse annusega seotud riski ulatus ei ole kindlaks määratud, samuti ei ole seostatud täpset ravi kestust riski suurenemisega. Patsiendi sümptomaatilise ravi vajadust ja ravivastust tuleb perioodiliselt uuesti hinnata, eriti osteoartroosiga patsientidel (vt lõigud 4.2, 4.3, 4.8 ja 5.1).

Oluliste kardiovaskulaarsete sündmuste riskiteguritega (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, suhkurtõbi, suitsetamine) patsiente tohib tselekoksiibiga ravida ainult pärast hoolikat kaalumist (vt lõik 5.1).

Selektiivsed COX-2 inhibiitorid ei asenda atsetüülsalitsüülhapet kardiovaskulaarsete trombembooliliste haiguste profülaktikas, sest neil puuduvad toimed 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 turseid. Seetõttu tuleb südamepuudulikkuse, südame vasaku vatsakese funktsioonihäire või hüpertensiooni korral ja mis tahes muu geneesiga tursetega patsientidel tselekoksiibi kasutamisel olla ettevaatlik, sest prostaglandiinide pärssimine võib endaga kaasa tuua neerufunktsiooni halvenemise ja vedelikupeetuse. Ettevaatlik tuleb olla ka samaaegset diureetilist ravi saavate või mõnel muul põhjusel hüpovoleemiast ohustatud patsientidega.

#### Hüpertensioon

Nagu kõigi MSPVA-de puhul, võib tselekoksiib põhjustada uue hüpertensiooni tekkimise või olemasoleva hüpertensiooni süvenemise, mis võib soodustada kardiovaskulaarsete sündmuste esinemissageduse suurenemist. Seetõttu tuleb ravi alustamisel ja ravikuuri ajal tselekoksiibiga hoolikalt jälgida vererõhku.

#### Toimed maksale ja neerudele

Neeru- või maksafunktsiooni kahjustus ja eriti südamefunktsiooni häire on tõenäolisemalt eakatel patsientidel ning seetõttu tuleb neid ravi ajal hoolikalt jälgida.

MSPVA-d, sealhulgas tselekoksiib, võivad põhjustada neerutoksilisust. Tselekoksiibiga läbi viidud kliinilistes uuringutes on leitud samasuguseid toimeid neerudele kui võrdlus-MSPVA-de puhul. Neerutoksilisuse risk on suurim patsientidel, kellel esineb neerufunktsiooni häire, südamepuudulikkus, maksafunktsiooni häire, kes võtavad diureetikume, angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoreid, angiotensiin II retseptori antagonistide ja eakatel patsientidel (vt lõik 4.5). Selliseid patsiente tuleb ravi ajal tselekoksiibiga hoolikalt jälgida.

Tselekoksiibi puhul on teatatud mõnest raske maksareaktsiooni juhust, sealhulgas fulminantsest hepatiidist (mõned juhud on surmaga lõppenud), maksanekroosist ja maksapuudulikkusest (mõned juhud on surmaga lõppenud või nõudnud maksasiirdamist). Juhtude hulgas, mille puhul oli teatise olemas reaktsiooni algusaeg, tekkis enamik raskeid maksa kõrvaltoimeid ühe kuu jooksul pärast ravi alustamist tselekoksiibiga (vt lõik 4.8).

Kui ravi ajal tekib patsientidel ükskõik millise eelkirjeldatud organsüsteemi funktsiooni halvenemine, tuleb kasutusele võtta sobivad meetmed ja kaaluda tselekoksiibravi katkestamist.

#### CYP2D6 inhibeerimine

Tselekoksiib inhibeerib CYP2D6 ensüümi. Ehkki see ei ole nimetatud ensüümi tugev inhibiitor, võib olla vajalik teiste CYP2D6 poolt metaboliseeritavate ja individuaalselt määratava annusega ravimite annuse vähendamine (vt lõik 4.5).

#### CYP2C9 aeglased metaboliseerijad

Patsiente, kes teadaolevalt on CYP2C9 aeglased metaboliseerijad, tuleb ravida ettevaatlikult (vt lõik 5.2).

#### Nahareaktsioonid ja süsteemsed ülitundlikkusreaktsioonid

Väga harva on seoses tselekoksiibi kasutamisega kirjeldatud tõsiseid, mõnel juhul surmaga lõppenud nahareaktsioone, sealhulgas eksfoliatiivset dermatiiti, Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilist epidermise nekrolüüsi (vt lõik 4.8). Näib, et nende reaktsioonide suurim risk esineb patsientidel ravikuuri alguses: enamikul juhtudest tekib reaktsioon esimese ravikuu jooksul. Tselekoksiibi saavatel patsientidel on teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest (sealhulgas anafülaksia, angioödem ja ravimist põhjustatud nahalööve koos eosinofiilia ning süsteemsete sümptomitega (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome*, DRESS) või ülitundlikkuse sündroom) (vt lõik 4.8).

Patsientidel, kellel on anamneesis allergia sulfoonamiidi suhtes või muu ravimiallergia, võib esineda suurem risk tõsiste nahareaktsioonide või ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks (vt lõik 4.3). Esimeste nahalööbe, limaskesta kahjustuste või muude ülitundlikkusnähtude ilmnemisel tuleb tselekoksiibi manustamine katkestada.

### Üldine

Tselekoksiib võib maskeerida 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 alustatakse ravi tselekoksiibiga või kui tselekoksiibi annust muudetakse (vt lõik 4.5). MSPVA-de samaaegne kasutamine antikoagulantidega võib suurendada verejooksu riski. Ettevaatlik tuleb olla, kui tselekoksiibi kombineeritakse varfariini või teiste suukaudsete antikoagulantidega, sh uudsed antikoagulandid (näiteks apiksabaan, dabigatraan ja rivaroksabaan).

### Abiained

Aclexa sisaldab laktoosi ja naatriumi.

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

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

### Farmakodünaamilised koostoimed

#### Antikoagulandid

Varfariini või muid antikoagulante saavatel patsientidel tuleb antikoagulantset aktiivsust jälgida eriti esimestel päevadel pärast ravi alustamist tselekoksiibiga või tselekoksiibi annuse muutmist, sest neil patsientidel on suurem risk verejooksude tekkeks. Seetõttu tuleb suukaudseid antikoagulante saavatel patsientidel hoolikalt jälgida protrombiini aega (INR), eriti esimestel päevadel pärast ravi alustamist tselekoksiibiga või tselekoksiibi annuse muutmist (vt lõik 4.4). Protrombiiniaja pikenemisega seoses on täheldatud verejookse (mõnel juhul surmaga lõppenud), eelkõige eakatel samal ajal tselekoksiibi ja varfariini kasutanud patsientidel.

#### Hüpertensioonivastased ravimid

MSPVA-d võivad vähendada hüpertensioonivastaste ravimite, sealhulgas AKE inhibiitorite, angiotensiin II antagonistide, diureetikumite ja beetablokaatorite toimet. Nagu MSPVA-dega, võib mõnedel kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel (nt dehüdreeritud patsiendid, diureetikume saavad patsiendid või eakad patsiendid) AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide ja/või diureetikumide kombineerimisel MSPVA-dega, sealhulgas tselekoksiibiga, suurened aegeda neerupuudulikkuse risk, mis on tavaliselt pöörduv (vt lõik 4.4). Seetõttu tuleb sellist kombinatsiooni manustada ettevaatlikult, eriti eakatele patsientidele. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud ja tuleb kaaluda neerufunktsiooni jälgimist pärast samaaegse ravi alustamist ning perioodiliselt hiljem.

28-päevases kliinilises uuringus lisinopriiliga kontrollitud I ja II staadiumi hüpertensiooniga patsientidel ei põhjustanud tselekoksiibi 200 mg annuse manustamine kaks korda ööpäevas võrreldes platseeboga mingit kliiniliselt olulist keskmise ööpäevase süstoolse või diastoolse vererõhu tõusu määratuna 24-tunnise ambulatoorse vererõhu jälgimise abil. Patsientide hulgas, keda raviti tselekoksiibi annusega 200 mg kaks korda ööpäevas, peeti 48% mittealluvaks ravile lisinopriiliga viimasel kliinilisel visiidil (määratletud kui mansetiga mõõdetud diastoolne vererõhk > 90 mmHg või mansetiga mõõdetud diastoolse vererõhu tõus > 10% võrreldes esialgsega) võrreldes 27%-ga platseebot saanud patsientidest; see erinevus oli statistiliselt oluline.

### Tsüklosporiin ja takroliimus

MSPVA-de ja tsüklosporiini või takroliimuse samaaegsel manustamisel võib vastavalt tsüklosporiini või takroliimuse nefrotoksiline toime tugevneda. Kui tselekoksiibi kasutatakse samal ajal koos mõnega eelpool nimetatud ravimeist, tuleb hoolikalt jälgida patsiendi neerutalitlust.

### Atsetüülsalitsüülhape

Tselekoksiibi võib kasutada samal ajal koos atsetüülsalitsüülhappe väikeste annustega, kuid see ei asenda atsetüülsalitsüülhapet kardiovaskulaarses profülaktikas. Nagu teiste MSPVA-de puhul, täheldati esitatud uuringutes samaaegse tselekoksiibi ja väikeses annuses atsetüülsalitsüülhappe manustamisel seedetrakti haavandite või teiste seedetraktiga seotud tüsistuste riski suurenemist võrreldes ainult tselekoksiibi kasutanud patsientidega (vt lõik 5.1).

### Farmakokineetilised koostoimed

#### Tselekoksiibi mõju teistele ravimitele

##### *CYP2D6 inhibeerimine*

Tselekoksiib on ensüüm CYP2D6 inhibiitor. Plasmakontsentratsioon võib suurendada ravimitel, mis on selle ensüümi substraadid, kui neid kasutada samal ajal koos tselekoksiibiga. CYP2D6 poolt metaboliseeritavad ravimid on näiteks antidepressandid (tritsüklilised antidepressandid ja selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid), neuroleptikumid, antiarütmikumid jt. Vajalikuks võib osutada CYP2D6 substraatide individuaalselt tiitritud annuste vähendamine ravi alustamisel tselekoksiibiga või annuste suurendamine tselekoksiibi kasutamise lõpetamisel.

Tselekoksiibi samaaegne manustamine annuses 200 mg kaks korda ööpäevas suurendas dekstrometorfaani ja metoprololi (CYP2D6 substraadid) plasmakontsentratsioone vastavalt 2,6 ja 1,5 korda. Need suurenemised on tingitud CYP2D6 substraatide metabolismi inhibeerimisest tselekoksiibi poolt.

##### *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 metaboliseeritavad ravimid on näiteks diasepaam, tsitalopraam ja imipramiin.

##### *Suukaudsed kontratseptiivid*

Koostoimete uuringus ei leitud tselekoksiibil kliiniliselt olulist mõju suukaudsete kontratseptiivide (1 mg noretisterooni / 35 mikrogrammi etüüülöstradioli) farmakokineetikale.

##### *Glibenklamiid/tolbutamiid*

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

##### *Metotreksaat*

Reumatoidartriidiga patsientide puhul ei ole tselekoksiibil leitud statistiliselt olulist mõju metotreksaadi (reumatoloogilistes annustes) farmakokineetikale (plasma- ega renaalsete kliirensile). Siiski tuleb metotreksaadi ja tselekoksiibi samaaegsel kasutamisel arvestada metotreksaadiga seotud toksilisusega ja patsienti hoolikalt jälgida.

##### *Liitium*

Tervetel vabatahtlikel põhjustas tselekoksiibi (annuses 200 mg kaks korda ööpäevas) ja liitiumi (annuses 450 mg kaks korda ööpäevas) samaaegne manustamine liitiumi  $C_{max}$  16%-list ja AUC 18%-list suurenemist. Seetõttu tuleb liitiumravi saavaid patsiente kaasuva tselekoksiibravi alustamisel või lõpetamisel hoolikalt jälgida.

#### Teiste ravimite mõju tselekoksiibile

### *CYP2C9 aeglased metaboliseerijad*

Isikutel, kes on CYP2C9 aeglased metaboliseerijad ja kellel esineb suurenenud süsteemne ekspositsioon tselekoksiibile, võib samaaegne ravi CYP2C9 inhibiitoritega, nagu flukonasool, põhjustada tselekoksiibi ekspositsiooni edasist suurenemist. Selliseid kombinatsioone tuleb vältida teadaolevatel CYP2C9 aeglastel metaboliseerijatel (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

### *CYP2C9 inhibiitorid ja indutseerijad*

Et tselekoksiibi metaboliseeritakse peamiselt ensüüm CYP2C9 poolt, siis tuleb seda flukonasooli saavatel patsientidel kasutada poole väiksemas annuses. Samaaegsel tselekoksiibi 200 mg üksikannuse ja tugeva CYP2C9 inhibiitori flukonasooli 200 mg annuse üks kord ööpäevas manustamisel suurenes tselekoksiibi  $C_{max}$  60% ja AUC 130% võrra. CYP2C9 indutseerivate ravimite (nagu rifampitsiin, karbamasepiin ja barbituraadid) samaaegsel kasutamisel võib tselekoksiibi plasmakontsentratsioon väheneda.

### *Ketokonasool ja antatsiidid*

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

### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

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

### Rasedus

Loomkatsed (rottidel ja küülikutel) on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, sealhulgas väärearenguid (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 inimese rasedusele 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.

Raseduse teisel või kolmandal trimestril võivad MSPVA-d, sealhulgas tselekoksiib, põhjustada loote neerufunktsiooni häireid, mis võivad põhjustada amniootilise vedeliku koguse vähenemise või rasketel juhtudel oligohüdrarnioosi. Sellised toimed võivad ilmneda vahetult pärast ravi alustamist ja on tavaliselt pöörduvad.

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

### Imetamine

Lakteerivatel rottidel eritub tselekoksiib piima samas kontsentratsioonis kui vereplasmas. Tselekoksiibi manustamine piiratud arvule imetavatele naistele on näidanud tselekoksiibi eritumist rinnapiima väga väikeses koguses. Tselekoksiibi kasutavad naised ei tohi last imetada.

### Fertiilsus

Toimemehhanismi alusel võib MSPVA-de, sh tselekoksiibi kasutamine aeglustada või takistada munasarja folliikulite purunemist, mida mõnel naisel on seostatud pöörduva viljatusega.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Patsiendid, kes tselekoksiibi kasutamise ajal kannatavad pearingluse, vertiigo (peapööritus) või unisuse all, peavad hoiduma autojuhtimisest või masinatega töötamisest.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

**Tabelis 1** on toodud kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja esinemissageduse alusel, peegeldades andmeid, mis pärinevad järgmistest allikatest:

- 12 platseeboga ja/või aktiivselt kontrollitud kliinilist uuringut kestusega kuni 12 nädalat, mille käigus tselekoksiibi ööpäevaste annustega 100 mg kuni 800 mg teatati kõrvaltoimetest, millest on osteoartriooni ja reumatoidartriidiga patsientidel teatatud suurema esinemissagedusega kui 0,01% ja suurema esinemissagedusega kui platseebo puhul. Lisauuringutes, milles kasutati mitteselektiivseid MSPVA-sid võrdlusravimitena, raviti ligikaudu 7400 artriidiga patsienti tselekoksiibiga annustes kuni 800 mg ööpäevas, sealhulgas ligikaudu 2300 patsiendi ravi kestis 1 aasta või kauem. Lisauuringutes tselekoksiibiga täheldatud kõrvaltoimed olid kokkusobivad **tabelis 1** toodud osteoartriooni ja reumatoidartriidiga patsientide kõrvaltoimetega.
- Pikaajalises polüüptide ennetamise uuringus kestusega kuni 3 aastat teatati ööpäevas 400 mg tselekoksiibiga ravitud patsientide puhul kõrvaltoimetest suurema esinemissagedusega kui platseebot saanud patsientide puhul (*Adenoma Prevention with Celecoxib (APC)* ja *Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PreSAP)* uuringud; vt lõik 5.1, kardiovaskulaarne ohutus – pikaajalised uuringud sporaadiliste adenomatoosete polüüptidega patsientidel).
- Turuletulekujärgsest jälgimisest pärinevad kõrvaltoimed, millest teatati spontaanselt perioodi jooksul, mille ajal raviti tselekoksiibiga hinnanguliselt > 70 miljoni patsiendi (erinevad annused, ravi kestused ja näidustused). Kuigi need kõrvaltoimed on tuvastatud turuletulekujärgselt, arvestati sageduse hindamisel uuringuandmetega. Esinemissagedused põhinevad kumulatiivse meta-analüüsi ühisuuringule, milles osales 38102 patsienti.

Järgnevas tabelis on kokku võetud tselekoksiibi kõrvaltoimed jagatuna rühmadesse MedDRA esinemissageduse konventsiooni kohaselt:

- väga sage ( $\geq 1/10$ )
- sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )
- aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )
- harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )
- väga harv ( $< 1/10\ 000$ )
- teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

**Tabel 1. Tselekoksiibi kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt (MedDRA eelisterminid)<sup>1,2</sup>**

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>		Sinusiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, farüngiit, kuseteede infektsioon				
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>			Aneemia	Leukopeenia, trombotsütopeenia	Pantsütopeenia <sup>4</sup>	
<b>Immuunsüsteemi häired</b>		Ülitundlikkus			Anafülaktiline šokk <sup>4</sup> , anafülaktiline reaktsioon <sup>4</sup>	
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>			Hüperkaleemia			
<b>Psühhiaatrilised häired</b>		Unetus	Ärevus, depressioon, väsimus	Segasus-seisund, hallutsinatsioonid <sup>4</sup>		
<b>Närvisüsteemi häired</b>		Pearinglus, hüpertoonia, peavalu <sup>4</sup>	Ajuinfarkt <sup>1</sup> , paresteesia, unisus	Ataksia, düsgeusia	Koljusisene verejooks (sh fataalne 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>			Ähmane nägemine, konjunktiviit <sup>4</sup>	Silmasisene verejooks <sup>4</sup>	Võrkkesta arteri sulgumine <sup>4</sup> , võrkkesta veeni sulgumine <sup>4</sup>	
<b>Kõrva- ja labürindi kahjustused</b>			Tinnitus, hüpakuusia <sup>1</sup>			
<b>Südame häired</b>		Müokardi-infarkt <sup>1</sup>	Südamepuudulikkus, palpitatsioonid, tahhükardia	Arütmia <sup>4</sup>		
<b>Vaskulaarsed häired</b>	Hüpertensioon <sup>1</sup> (sh hüpertensiooni süvenemine)			Kopsu-emboolia <sup>4</sup> , nahaõhetus <sup>4</sup>	Vaskuliit <sup>4</sup>	
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>		Riniit, köha, düspnoe <sup>1</sup>	Bronhospasm <sup>4</sup>	Pneumoonia <sup>4</sup>		
<b>Seedetrakti häired</b>		Iiveldus <sup>4</sup> , kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia, kõhupuhitus, oksendamine <sup>1</sup> , düsfaagia <sup>1</sup>	Kõhukinnisus, gastriit, stomatiit, seedetrakti põletik (sh seedetrakti põletiku süvenemine), rõhitud	Seedetrakti verejooks <sup>4</sup> , kaksteistsõrmiksoole, mao-, söögitoru-, soole- ja käärsoole haavandid, sooleperforatsioon, ösofagiit, veriroe, pankreatiit, koliit <sup>4</sup>		
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>			Maksa-funktsiooni kõrvalekalded, maksa-ensüümide aktiivsuse tõus (sh SGOT ja SGPT taseme tõus)	Hepatiit <sup>4</sup>	Maksa-puudulikkus <sup>4</sup> (mõnikord fataalne või maksasiirdamist nõudev), fulminantne hepatiit <sup>4</sup> (mõnikord fataalne), maksanekroos <sup>4</sup> , kolestaas <sup>4</sup> , kolestaatiline hepatiit <sup>4</sup> , ikterus <sup>4</sup>	
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>		Lööve, pruuritus (sh generaliseerunud pruuritus)	Urtikaaria, ekhümoos <sup>4</sup>	Angioödeem <sup>4</sup> , alopeetsia, valgustundlikkus	Eksfoliativne dermatiit <sup>4</sup> , multiformne erüteem <sup>4</sup> ,	

					Stevensi-Johnsoni sündroom <sup>4</sup> , toksiline epidermaalne nekrolüüs <sup>4</sup> , ravimist põhjustatud nahalööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) <sup>4</sup> , äge generaliseerunud eksantemaatoosne pustuloos (AGEP) <sup>4</sup> , bulloosne dermatiit <sup>4</sup>	
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>		Artralgia <sup>4</sup>	Lihasspasmid (jalakrambid)		Müosiit <sup>4</sup>	
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>			Vere kreatiniinitaseme tõus, uureasisalduse tõus	Äge neerupuudulikkus <sup>4</sup> , hüponatreemia <sup>4</sup>	Tubulointerstitsiaalne nefriit <sup>4</sup> , nefrootiline sündroom <sup>4</sup> , minimaalne glomerulonefriidi kahjustus <sup>4</sup>	
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>				Menstruatsiooni häired <sup>4</sup>		Viljatus naistel (viljastumisvõime vähene-mine) <sup>3</sup>
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>		Gripilaadne haigus, perifeerne turse/vedelikupeetus	Näoturse, valu rinnus <sup>4</sup>			
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>		Vigastus (juhuslik (trauma))				

<sup>1</sup> Ravimite kõrvaltoimed, mis tekkisid polüüpide ennetamise uuringutes, esinesid kahes kuni 3 aastat kestnud kliinilises uuringus isikutel, keda raviti tselekoksiibiga annuses 400 mg ööpäevas (uuringud APC ja PreSAP). Ülaltoodud 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, ärritatud soole sündroom, nefrolitiaas, vere kreatiniinisalduse suurenemine, healoomuline eesnäärme hüperplaasia, kehakaalu tõus. **Aeg-ajalt:** *helicobacter*<sup>7</sup> i infektsioon, võõtohatis, erüsiipel, bronhopneumoonia, labürintiit, igemeinfektsioon, lipoom, klaaskeha hõljumid, konjunktiivi verejooks, süvaveenide tromboos, düsfoonia, hemorroidide verejooks, sage roojamine, suuhaavandid, allergiline dermatiit, ganglion, noktuuria, tupe verejooks, rindade tundlikkus, alajäseme murd, vere naatriumisalduse suurenemine.

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

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

Lõplikes APC ja PreSAP uuringutest saadud andmete (koondatud) alusel esines 400 mg tselekoksiibi ööpäevas saanud patsientidel kuni 3 aasta jooksul (mõlema uuringu ühendatud andmed; vt individuaalsete uuringute tulemusi lõigust 5.1) müokardiinfarkti 7,6 sündmuse võrra 1000 patsiendi kohta (aeg-ajalt) platseeborühmast sagedamini. Insulti (selle tüüpe ei eristatud) platseeborühmast sagedamini ei esinenud.

#### 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**

Kliiniline kogemus üleannustamisega puudub. Tervetele vabatahtlikele on 9 ööpäeva vältel manustatud tselekoksiibi üksikannuseid kuni 1200 mg ja korduva annusena kuni 1200 mg kaks korda ööpäevas, ilma et oleks täheldatud kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid.

#### Ravi

Tselekoksiibi üleannustamise kahtlusel tuleb rakendada vastavaid toetavaid ravivõtteid, näiteks maoloputust, kliinilist jälgimist ja vajaduse korral sümptomaatilist ravi. Suure seonduvuse tõttu valkudega ei ole dialüüs ravimi eemaldamisel verest tõenäoliselt efektiivne.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained, koksiibid; ATC kood: M01AH01.

#### Toimemehhanism

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

#### Farmakodünaamilised toimed

Tsüklooksügenaas vastutab prostaglandiinide tootmise eest. On teada kaks isovormi, COX-1 ja COX-2. COX-2 on ensüümi isovorm, mida uuringute kohaselt indutseerivad põletikulised stiimulid ja mida peetakse eelkõige vastutavaks valu, põletiku ning palaviku prostanooidsete mediaatorite sünteesi eest. COX-2 on samuti seotud ovulatsiooni, viljastatud munaraku implantatsiooni ja arterioosjuha sulgumise, neerufunktsiooni regulatsiooni ja mitmete kesknärvisüsteemi funktsioonidega (palaviku esilekutsumine, valutundlikkus ja kognitiivsed funktsioon). Sel võib olla ka oma osa haavandite paranemises. COX-2 on tuvastatud inimesel maohaavandeid ümbritsevas koes, kuid selle seotus haavandite paranemisega ei ole tõestatud.

Mõnede COX-1 inhibeerivate MSPVA-de ja selektiivsete COX-2 inhibiitorite vahelisel erineval antitrombotsütaarsel aktiivsusel võib olla kliiniline tähtsus trombembooliliste reaktsioonide tekkeriskiga patsientidel. COX-2 selektiivsed inhibiitorid vähendavad süsteemsete (ja seetõttu võib-olla endoteliaalsete) prostatsükliinide moodustumist trombotsüütide tromboksaani mõjutamata.

Tselekoksiib on diarüülasendatud pürasool, mis on keemiliselt sarnane teiste mittearüülamiinsete sulfoonamiididega (nt tiasiidid, furosemiid), kuid erineb arüülamiinsulfoonamiididest (näiteks sulfametoksisool ja teised sulfoonamiidantibootikumid).

Tselekoksiibi suurte annuste manustamisel on täheldatud annusest sõltuvat toimet TxB<sub>2</sub>

moodustumisele. Samas ei esinenud tselekoksiibil korduva annusega 600 mg kaks korda ööpäevas (ületab 3 korda maksimaalse soovitatava ööpäevase annuse) läbi viidud väikesemahulistes uuringutes platseeboga võrreldes mitte mingit toimet trombotsüütide agregatsioonile ja veritsusajale.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Mitmed sooritatud kliinilised uuringud on kinnitanud tselekoksiibi efektiivsust ja ohutust osteoartriooni, reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi korral. Kuni 12-nädalase kestusega platseebo ja aktiivse ravimiga kontrollitud uuringutes ligikaudu 4200 patsiendil hinnati tselekoksiibi põletiku ja valu ravis põlve- ning puusaliigese osteoartriooni korral. Samuti hinnati seda kuni 24-nädalase kestusega platseebo ja aktiivse ravimiga kontrollitud uuringutes ligikaudu 2100 patsiendil põletiku ja valu ravis reumatoidartriidi korral. Tselekoksiib annuses 200...400 mg ööpäevas leevendas valu 24 tunni jooksul pärast annustamist. Kuni 12-nädalase kestusega platseebo ja aktiivse ravimiga kontrollitud uuringutes 896 patsiendil hinnati tselekoksiibi anküloseeriva spondüliidi sümptomaatilises ravis. Nendes uuringutes näitas tselekoksiib annuses 100 mg kaks korda ööpäevas, 200 mg üks kord ööpäevas, 200 mg kaks korda ööpäevas ja 400 mg üks kord ööpäevas olulist valu, haiguse üldise aktiivsuse ning funktsiooni paranemist anküloseeriva spondüliidi korral.

Ligikaudu 4500 patsiendil, kes esialgu ei põdenud haavandtõbe, on tselekoksiibi annustega 50...400 mg kaks korda ööpäevas läbi viidud viis randomiseeritud topeltblinditud uuringut, mis hõlmasid plaanilist seedetrakti ülaosa endoskoopiat. 12-nädalastes endoskoopilistes uuringutes seostati tselekoksiibi (annuses 100...800 mg ööpäevas) oluliselt väiksema gastroduodenaalsete haavandite riskiga võrreldes naprokseeni (annuses 1000 mg ööpäevas) ja ibuprofeeniga (annuses 2400 mg ööpäevas). Andmed võrdluses diklofenakiga (150 mg ööpäevas) olid vastuolulised. Kahes 12-nädalases uuringus ei olnud endoskoopiliste gastroduodenaalsete haavanditega patsientide protsent oluliselt erinev platseebo ja tselekoksiibi annuste manustamisel 200 mg kaks korda ööpäevas ja 400 mg kaks korda ööpäevas.

Prospektiivses pikaajalise ohutuse uuringus (kestusega 6...15 kuud, uuring CLASS) said 5800 osteoartriosiga ja 2200 reumatoidartriidiga patsienti tselekoksiibi annuses 400 mg kaks korda ööpäevas (vastavalt 4 korda ja 2 korda suurem annus, kui on soovitatav osteoartriosiga ja reumatoidartriidi raviks), ibuprofeeni annuses 800 mg kolm korda ööpäevas või diklofenakki annuses 75 mg kaks korda ööpäevas (mõlemad terapeutilistes annustes). 22% uuringusse kaasatud patsientidest kasutas samal ajal väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet ( $\leq 325$  mg ööpäevas) peamiselt kardiovaskulaarseks profülaktikaks. Uuringu esmase tulemusnäitaja osas, milleks olid tüsistunud haavandid (määratletud kui seedetrakti verejooks, perforatsioon või obstruktsioon), ei esinenud tselekoksiib oluliselt ibuprofeenist ega diklofenakist. Ka kombineeritud MSPVA-de rühma jaoks ei esinenud statistiliselt olulist erinevust tüsistunud haavandite osas (suhteline risk 0,77; 95% CI 0,46...1,46, kogu uuringu kestuse alusel). Kombineeritud tulemusnäitaja osas, milleks olid tüsistunud ja sümptomaatilised haavandid, oli esinemissagedus tselekoksiibi rühmas märgatavalt väiksem võrreldes MSPVA-de rühmaga, suhteline risk 0,66; 95% CI 0,45...0,97, kuid sellist erinevust ei täheldatud tselekoksiibi ja diklofenaki vahel. Patsientidel, kes kasutasid samal ajal koos tselekoksiibiga väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet, esines tüsistunud haavandeid 4 korda sagedamini kui ainult tselekoksiibi saanud patsientidel. Kliiniliselt olulist hemoglobiinisisalduse vähenemist ( $> 2$  g/dl), mis leidis kinnitust korduval määramisel, täheldati tselekoksiibi saavatel patsientidel oluliselt harvemini kui MSPVA-de rühmas, suhteline risk 0,29; 95% CI 0,17...0,48. Selle sündmuse oluliselt väiksem esinemissagedus tselekoksiibiga püsis sõltumata atsetüülsalitsüülhappe kasutamisest või mittekasutamisest.

Prospektiivses randomiseeritud 24-nädalases ohutusuuringus  $\geq 60$  aasta vanustel või gastroduodenaalsete haavandite anamneesiga patsientidel (atsetüülsalitsüülhappe kasutajad arvati uuringust välja) oli nende protsent, kellel esines kindlakstehtud või eeldatava gastrointestinaalse põhjusega hemoglobiini ( $\geq 2$  g/dl) või hematokriti vähenemine ( $\geq 10\%$ ), väiksem patsientide hulgas, keda raviti tselekoksiibiga 200 mg kaks korda ööpäevas ( $N = 2238$ ), võrreldes patsientidega, keda raviti diklofenak SR-iga annuses 75 mg kaks korda ööpäevas pluss omeprasooliga 20 mg üks kord ööpäevas ( $N = 2246$ ) (0,2% vs. 1,1% kindlakstehtud gastrointestinaalse põhjuse puhul,  $p = 0,004$ ; 0,4% vs. 2,4% eeldatava gastrointestinaalse põhjuse puhul,  $p = 0,0001$ ). Kliiniliselt väljendunud

seedetrakti tüsistuste, näiteks perforatsiooni, obstruktsiooni või verejooksu esinemissagedus oli väga väike ja ravirühmade vahel erinevusi ei esinenud.

### **Kardiovaskulaarne ohutus - pikaajalised uuringud sporaadiliste adenomatoosete polüüpidega patsientidel**

Tselekoksiibiga viidi läbi kaks uuringut, milles osalesid sporaadiliste adenomatoosete polüüpidega patsiendid: APC uuring (*Adenoma Prevention with Celecoxib*, adenoomi vältimine tselekoksiibiga) ja PreSAP uuring (*Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps*, spontaansete adenomatoosete polüüptide vältimine). APC uuringus oli kombineeritud tulemusnäitajaks kardiovaskulaarne surm, müokardiinfarkt või insult (koondatud) tselekoksiibiga 3-aastase ravimise jooksul võrreldes platseeboga. PreSAP uuring ei näidanud sama kombineeritud tulemusnäitaja osas statistiliselt suurenenud riski.

APC uuringus olid kardiovaskulaarse surma, müokardiinfarkti või insuldi kombineeritud tulemusnäitaja (koondatud) suhtelised riskid 3,4 (95% CI 1,4...8,5) tselekoksiibi annusega 400 mg kaks korda ööpäevas ja 2,8 (95% CI 1,1...7,2) tselekoksiibi annusega 200 mg kaks korda ööpäevas. Selle kombineeritud tulemusnäitaja kumulatiivne esinemissagedus 3 aasta jooksul oli vastavalt 3,0% (20/671 osalejast) ja 2,5% (17/685 osalejast) võrreldes 0,9%-ga (6/679 osalejast) platseebo puhul. Mõlemas tselekoksiibi annuse rühmas oli võrreldes platseeborühmaga suurenemise põhjuseks peamiselt müokardiinfarkti suurenenud esinemissagedus.

PreSAP uuringus oli sama kombineeritud tulemusnäitaja (koondatud) suhteline risk 1,2 (95% CI 0,6...2,4) tselekoksiibi annusega 400 mg üks kord ööpäevas võrreldes platseeboga. Selle kombineeritud tulemusnäitaja kumulatiivne esinemissagedus 3 aasta jooksul oli vastavalt 2,3% (21/933 osalejast) ja 1,9% (12/628 osalejast). Müokardiinfarkti (koondatud) esinemissagedus oli 1,0% (9/933 osalejast) tselekoksiibi annusega 400 mg üks kord ööpäevas ja 0,6% (4/628 osalejast) platseeboga.

Kolmandast pikaajalisest uuringust ADAPT (*Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial*, Alzheimeri tõve põletikuvastase ennetamise uuring) pärinevad andmed ei näidanud tselekoksiibi annusega 200 mg kaks korda ööpäevas oluliselt suurenenud kardiovaskulaarset riski võrreldes platseeboga. Sama kombineeritud tulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm, müokardiinfarkt, insult) suhteline risk oli 1,14 (95% CI 0,61...2,12) tselekoksiibi annusega 200 mg kaks korda ööpäevas võrreldes platseeboga. Müokardiinfarkti esinemissagedus oli 1,1% (8/717 patsiendist) tselekoksiibi annusega 200 mg kaks korda ööpäevas ja 1,2% (13/1070 patsiendist) platseeboga.

### **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 või reumatoidartriidiga 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 ibuprofeeni (1800...2400 mg ööpäevas). Esmane tulemusnäitaja oli antiagregantide uuringute koostöörühma (*Antiplatelet Trialists Collaboration*, APTC) sõltumatult määratud liitulemusnäitaja, 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 atsetüülsalitsüülhapet võtvatel patsientidel lubati jätkata uuringueelse raviga, kusjuures peaaegu pooled patsiendid said atsetüülsalitsüülhapet. 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 ravimi toimet vererõhule, mida mõõdeti ambulatoorsel jälgimisel.

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

<b>Ravikavatsusanalüüs (<i>Intend-To-Treat</i>, ITT, 30 kuu jooksul)</b>			
	<b>Tselekoksiib 100...200 mg kaks korda ööpäevas</b>	<b>Ibuprofeen 600...800 mg kolm korda ööpäevas</b>	<b>Naprokseen 375...500 mg kaks korda ööpäevas</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. naprokseen</b>	<b>Ibuprofeen vs. naprokseen</b>
Riskitiheduste suhe (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 Intend-To-Treat</i>, ITT, ravi jätkus 43 kuuni)</b>			
	<b>Tselekoksiib 100...200 mg kaks korda ööpäevas</b>	<b>Ibuprofeen 600...800 mg kolm korda ööpäevas</b>	<b>Naprokseen 375...500 mg kaks korda ööpäevas</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>
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,90 (0,72; 1,14)	0,81 (0,64; 1,02)	1,12 (0,889; 1,40)

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 liitulemusnäitaja tulemusi ekstrapoleerida tselekoksiibi suuremat annust sisaldavatele manustamisskeemidele.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

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

Tervetel täiskasvanud vabatahtlikel oli tselekoksiibi üldine süsteemne ekspositsioon (AUC) sarnane, kui tselekoksiibi manustati kas terve kapslina või kapsli sisu segatuna õunamahlagaga. Kapsli sisu manustamisel õunamahlagaga 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% ja ravim ei seondu eelistatult erütrotsüütidega.

### Biotransformatsioon

Tselekoksiibi metabolism vahendatakse peamiselt tsütokroom P450 2C9 kaudu. Inimese plasmas on tuvastatud kolm metaboliiti, mis ei ole aktiivsed COX-1 või COX-2 inhibiitorid, so primaarne alkohol, vastav karboksüülhape ja selle glükuroniidkonjugaat.

Tsütokroom P450 2C9 aktiivsus on vähenenud geneetiliste polümorfismidega (mis viivad ensüümi aktiivsuse vähenemisele) isikutel, näiteks need, kes on homosügootsed CYP2C9\*3 polümorfismi suhtes.

Farmakokineetilises uuringus tselekoksiibi annusega 200 mg, mida manustati üks kord ööpäevas tervetele vabatahtlikele, kelle genotüüp oli kas CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3 või CYP2C9\*3/\*3, oli 7. päeval tselekoksiibi  $C_{max}$  ja  $AUC_{0-24}$  vastavalt 4 korda ja 7 korda suurem CYP2C9\*3/\*3 isikutel võrreldes teiste genotüüpidega. Kolmes eraldi üksikannuse uuringus, milles osales kokku 5 isikut genotüübiga CYP2C9\*3/\*3, suurenes üksikannuse  $AUC_{0-24}$  ligikaudu 3 korda võrreldes normaalsete metaboliseerijatega. Hinnanguliselt on homosügootse \*3/\*3 genotüübi esinemissagedus erinevates etnilistes rühmades 0,3...1,0%.

Patsientidele, kes on teadaolevad või kahtlustatavad aeglased CYP2C9 metaboliseerijad varasema anamneesi/kogemuse alusel 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.

### Eritumine

Tselekoksiib eritub peamiselt metaboliseerimise teel. 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.

### Neerukahjustus

Tselekoksiibi kasutamise kohta neerukahjustuse korral on vähe kogemusi. Ehkki tselekoksiibi farmakokineetikat neerukahjustusega patsientidel ei ole uuritud, ei ole see tõenäoliselt neil patsientidel oluliselt muutunud. Seega soovitatakse neerukahjustusega patsiente ravides olla ettevaatlik. Raske neerukahjustus on vastunäidustuseks.

### Maksakahjustus

Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega oli kerge maksakahjustusega patsientidel tselekoksiibi  $C_{max}$  suurenenud keskmiselt 53% ja AUC keskmiselt 26%. Vastavad väärtused 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 alustada soovitatavast poole väiksema annusega. Raske maksakahjustusega patsiente (seerumi albumiinisaldus < 25 g/l) ei ole uuritud ja tselekoksiib on selles patsientide rühmas vastunäidustatud.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Korduvtoksilisuse, mutageensuse või kartsinogeensuse 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<sub>(0–24)</sub> 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<sub>(0–24)</sub> 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 piima. Peri- ja postnataalses uuringus rottidel täheldati toksilisust järglastel.

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### 100 mg kõvakapslid

*Kapsli sisu:*

laktoosmonohüdraat

povidoon K30

naatriumkroskarmelloos

naatriumlauryülsulfaat

magneesiumstearaat (E470b)

*Kapsli kest:*

želatiin

titaandioksiid (E171)

#### 200 mg kõvakapslid

*Kapsli sisu:*

laktoosmonohüdraat

povidoon K30

naatriumkroskarmelloos

naatriumlauryülsulfaat

magneesiumstearaat (E470b)

*Kapsli kest:*

želatiin

titaandioksiid (E171)

kollane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.



## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Aclexa 100 mg ja 200 mg kõvakapslid

Blisterpakend (PVC/alumiinium): 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 ja 100 kõvakapslit karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Sloveenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

100 mg: 832713

200 mg: 832913

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.12.2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.07.2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

august 2020