

1 LEGEMIDLETS NAVN

Celebra 100 mg harde kapsler
Celebra 200 mg harde kapsler

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 100 mg eller 200 mg celekoksib.
Hjelpestoff med kjent effekt: Laktose (hver kapsel inneholder henholdsvis 149,7 mg eller 49,8 mg laktosemonohydrat, se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3 LEGEMIDDELFORM

Harde kapsler (kapsel).
Ugjennomsiktige, hvite med to blå striper merket 7767 og 100.
Ugjennomsiktige, hvite med to gulfargete striper merket 7767 og 200.

4 KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Celebra er indisert for symptomlindring hos voksne ved behandling av artrose, reumatoid artritt og Bekhterevs sykdom.

Beslutningen om å forskrive en selektiv cyklooksygenase-2 (COX-2) hemmer skal bygge på en vurdering av den enkelte pasients samlede risiko (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Fordi kardiovaskulær risiko ved bruk av celekoksib kan øke med dose og behandlingsvarighet, skal kortest mulig behandlingsvarighet og laveste effektive døgndose benyttes. Pasientens behov for symptomlindring og effekten av behandling skal revurderes jevnlig, spesielt hos pasienter med artrose (se pkt. 4.3, 4.4, 4.8 og 5.1).

Artrose

Vanlig anbefalt døgndose er 200 mg tatt en gang daglig eller fordelt på to doser. Hos noen pasienter, med utilstrekkelig lindring av symptomer, kan en økt dose på 200 mg to ganger daglig øke effekten. Dersom det ikke er økt behandlingseffekt etter to uker, skal andre behandlingsalternativer vurderes.

Reumatoid artritt

Anbefalt startdose er 200 mg daglig fordelt på to doser. Dosen kan, dersom nødvendig, senere økes til 200 mg to ganger daglig. Dersom det ikke er økt behandlingseffekt etter to uker, skal andre behandlingsalternativer vurderes.

Bekhterevs sykdom

Vanlig anbefalt døgndose er 200 mg tatt en gang daglig eller fordelt på to doser. Hos pasienter med utilstrekkelig lindring av symptomer, kan en økt dose på 400 mg en gang daglig eller delt på to ganger daglig øke effekten. Dersom det ikke er økt behandlingseffekt etter to uker, skal andre behandlingsalternativer vurderes.

Maksimal anbefalt døgndose er 400 mg for alle indikasjoner.

Spesielle populasjoner

Eldre

Som hos yngre voksne, bør 200 mg daglig benyttes ved oppstart av behandling. Dosen kan, dersom nødvendig, senere økes til 200 mg to ganger daglig. Særlig forsiktighet skal utvises hos eldre med kroppsvekt lavere enn 50 kg (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Celekoksib er ikke indisert til bruk hos barn.

CYP2C9 langsomme omsettere (Poor metabolisers)

Pasienter som har en kjent eller mistenkt langsom metabolisme via CYP2C9 basert på gentester eller ut i fra tidligere historie/erfaring med andre CYP2C9-substrater bør behandles med celekoksib med forsiktighet da risikoen for doserelaterte bivirkninger er økt. Overvei å redusere dosen til halvparten av den laveste anbefalte dosen (se pkt.5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Behandling bør initieres med halvparten av anbefalt dose til pasienter med fastslått moderat nedsatt leverfunksjon med serumalbumin 25-35 g/l. Erfaring hos slike pasienter begrenser seg til pasienter med cirrhose (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Erfaring med celekoksib hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon er begrenset, derfor bør slike pasienter behandles med forsiktighet (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Oral bruk

Celebra kan tas med eller uten mat. Pasientersom har vanskelig for å svelge kapsler, kan ta innholdet i en celekoksib-kapsel sammen med eplemos, risvelling, yoghurt eller most banan. Dette gjøres ved å tømme hele kapselinnholdet forsiktig på en strøken teskje kald eller romtemperert eplemos, risvelling, yoghurt eller most banan, som bør svelges umiddelbart med 240 ml vann. Hvis kapselinnholdet drysses på eplemos, risvelling eller yoghurt, er det stabilt i opptil 6 timer ved oppbevaring i kjøleskap (2–8 °C). Hvis kapselinnholdet drysses på most banan, må det ikke oppbevares i kjøleskap, men tas umiddelbart.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kjent overfølsomhet for sulfonamider.

Aktivt peptisk sår eller gastrointestinal (GI) blødning.

Pasienter som tidligere har hatt astma, akutt rhinitt, nasale polypper, angioneurotisk ødem, urtikaria eller andre allergiliknende reaksjoner etter å ha tatt acetylsalisylsyre (aspirin) eller andre ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) inklusive COX-2-hemmere.

Under graviditet og til fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.6). Celekoksib er vist å kunne forårsake misdannelser hos de to dyrearter som er undersøkt (se pkt. 4.6 og 5.3).

Risikopotensialet ved graviditet hos mennesker er ukjent, men kan ikke utelukkes.

Amming (se pkt. 4.6 og 5.3).

Alvorlig nedsatt leverfunksjon (serumalbumin < 25 g/L eller Child-Pugh ≥ 10).

Pasienter med estimert renal kreatininclearance < 30 ml/min

Inflammatorisk tarmsykdom.

Hjertesvikt (NYHA II-IV).

Etablert iskemisk hjertesykdom, perifer arteriesykdom og/eller cerebrovaskulær sykdom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Gastrointestinale effekter (GI-effekter)

Øvre og nedre gastrointestinale komplikasjoner (perforasjoner, sår eller blødninger [PUB's]), noen med fatale følger, har forekommet hos pasienter behandlet med celekoksib. Forsiktighet anbefales ved behandling hos pasientene som har størst risiko for å utvikle gastrointestinale komplikasjoner med NSAIDs; eldre, pasienter som bruker andre NSAIDs eller platehemmere (som for eksempel acetylsalisylsyre), eller glukokortikoider samtidig, pasienter som bruker alkohol, eller pasienter som tidligere har hatt gastrointestinal sykdom, som sår eller GI-blødning.

Det er en ytterligere økt risiko for gastrointestinale bivirkninger (gastrointestinal sårdannelse eller andre gastrointestinale komplikasjoner) hvis celekoksib tas samtidig med acetylsalisylsyre (også ved lave doser).

En signifikant forskjell i gastrointestinal sikkerhet mellom selektive COX-2-hemmere + acetylsalisylsyre og NSAIDs + acetylsalisylsyre er ikke vist i kliniske langtidsstudier (se pkt. 5.1).

Samtidig bruk av NSAID

Samtidig bruk av celekoksib og et non-ASA NSAID bør unngås.

Kardiovaskulære effekter

Økt antall alvorlige kardiovaskulære hendelser, hovedsakelig hjerteinfarkt, er observert i en placebo-kontrollert langtidsstudie hos personer med sporadisk adenomatøse polypper som ble behandlet med celekoksib 200 mg to ganger daglig og 400 mg to ganger daglig sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1).

Fordi kardiovaskulær risiko ved bruk av celekoksib kan øke med dose og behandlingsvarighet, skal kortest mulig behandlingsvarighet og laveste effektive døgndose benyttes. NSAIDs, inkludert selektive COX-2-hemmere, har vært assosiert med økt risiko for kardiovaskulære og trombotiske bivirkninger når de ble tatt over tid. Eksakt omfang av risiko knyttet til en enkeltdose har ikke blitt bestemt, heller ikke eksakt varighet av behandling assosiert med økt risiko. Pasientens behov for symptomlindring og effekten av behandling skal revurderes jevnlig, spesielt hos pasienter med artrose (se pkt. 4.2, 4.3, 4.8 og 5.1).

Pasienter med vesentlige risikofaktorer for kardiovaskulære hendelser (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking) skal kun behandles med celekoksib etter nøye vurdering (se pkt. 5.1).

Selektive COX-2-hemmere erstatter ikke acetylsalisylsyre som profylakse mot kardiovaskulære tromboemboliske sykdommer på grunn av manglende platehemmende effekt. Platehemmende behandling skal derfor ikke avsluttes (se pkt. 5.1).

Væskeretensjon og ødem

Som for andre legemidler som hemmer prostaglandinsyntesen er væskeretensjon og ødem observert hos pasienter som tar celekoksib. Celekoksib bør derfor brukes med forsiktighet til pasienter med tidligere hjertesvikt, venstre ventrikkeldysfunksjon eller hypertensjon, og hos pasienter med

preeksisterende ødem av annen årsak, ettersom prostaglandinhemming kan medføre forverring av nyrefunksjon og væskeretensjon. Forsiktighet er også nødvendig hos pasienter som tar diuretika eller som på annen måte har risiko for hypovolemi.

Hypertensjon

Som for alle NSAIDs kan celekoksib føre til at ny hypertensjon oppstår eller til forverring av allerede eksisterende hypertensjon, noe som kan bidra til økt insidens av kardiovaskulære hendelser. Derfor bør blodtrykket følges nøye i starten av behandling med celekoksib og under hele behandlingen.

Effekter på lever og nyrer

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon, og spesielt nedsatt hjertefunksjon er mer sannsynlig hos eldre. Tilfredsstillende medisinsk tilsyn bør derfor opprettholdes.

NSAIDs, inklusive celekoksib, kan føre til nyretoksisitet. Kliniske studier med celekoksib har vist renale effekter liknende de observert med sammenlignbare NSAIDs. Pasienter med størst risiko for nyretoksisitet er de som har nedsatt nyrefunksjon, hjertesvikt, leverdysfunksjon, de som bruker diuretika, angiotensinkonvertase (ACE)-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister og eldre (se pkt. 4.5). Slike pasienter bør følges nøye mens de behandles med celekoksib.

Det er rapportert noen tilfeller av alvorlige leverreaksjoner, inkludert fulminant hepatitt (noen med fatale følger), levernekrose og leversvikt (noen med fatale følger eller som krevde levertransplantasjon), etter bruk av celekoksib. Av de rapporterte tilfellene oppstod flesteparten av de alvorlige leverbivirkningene innen en måned etter påbegynt behandling med celekoksib (se pkt. 4.8).

Dersom pasienten blir verre under behandlingen med tanke på funksjonen i noen av organsystemene beskrevet ovenfor, skal nødvendige tiltak iverksettes og seponering av behandlingen med celekoksib skal vurderes.

Hemming av CYP2D6

Celekoksib hemmer CYP2D6. Selv om det ikke er en sterk hemmer av dette enzymet, kan dosereduksjon være nødvendig for individuelt dosetitrerte legemidler som metaboliseres via CYP2D6 (se pkt. 4.5).

CYP2C9 langsomme omsettere (Poor metabolisers)

Pasienter som er kjent å ha langsom metabolisme via CYP2C9 bør behandles med forsiktighet (se pkt. 5.2).

Hudreaksjoner og systemiske overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner, noen fatale, inklusive eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse er rapportert svært sjeldent i sammenheng med bruk av celekoksib (se pkt. 4.8). Pasienter synes å ha høyest risiko for å oppleve disse reaksjonene tidlig i behandlingsperioden; de fleste tilfellene oppstår i løpet av den første behandlingsmåneden. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylakse, angioødem og legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), eller hypersensitivitetssyndrom), er rapportert hos pasienter som har fått celekoksib (se pkt. 4.8). Pasienter med kjent sulfonamidallergi eller annen legemiddelallergi kan ha større risiko for alvorlige hudreaksjoner eller overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.3). Celekoksib skal seponeres ved første tegn til hudutslett, mukosale lesjoner eller andre tegn til overfølsomhet.

Generelt

Celekoksib kan maskere feber og andre tegn på inflammasjon.

Bruk med orale antikoagulantia

Hos pasienter som samtidig behandles med warfarin, har det blitt rapportert tilfeller av alvorlig blødning, noen av dem fatale. Økt protrombintid (INR) ved samtidig behandling har blitt rapportert. Dette bør derfor monitoreres nøye hos pasienter som får orale antikoagulantia av typen

warfarin/kumarin, spesielt når behandling med celekoksib initieres, eller hvis celekoksib-dosen endres (se pkt. 4.5). Bruk av antikoagulantia samtidig med NSAIDs kan øke risikoen for blødning. Forsiktighet bør derfor utvises ved kombinasjon av celekoksib med warfarin eller andre antikoagulantia, inklusive nye antikoagulantia (f.eks. apiksaban, dabigtran og rivaroksaban).

Hjelpestoffer

Celebra 100 mg og 200 mg kapsler inneholder laktose (henholdsvis 149,7 mg og 49,8 mg). Pasienter med sjeldne arvelige lidelser som galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette preparatet.

Celebra 100 mg og 200 mg inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Antikoagulantia

Antikoagulerende aktivitet bør monitoreres spesielt i de første dagene etter initiering eller endring av celekoksib-dosen hos pasienter som tar warfarin eller andre antikoagulantia siden disse pasientene har en økt risiko for blødningskomplikasjoner. Hos pasienter som får orale antikoagulantia bør protrombintid INR monitoreres nøye, spesielt i de første dagene etter at behandling med celekoksib initieres eller celekoksib-dosen endres (se pkt. 4.4).

Blødningstilfeller assosiert med økt protrombintid er rapportert, hovedsakelig hos eldre pasienter som fikk celekoksib samtidig med warfarin, noen av dem var fatale.

Antihypertensiva

NSAIDs kan redusere effekten av antihypertensiva, inklusive ACE-hemmere, angiotensin-II-reseptor antagonister, diuretika og betablokkere. Som for NSAIDs, kan risikoen for akutt nyreinsuffisiens, som vanligvis er reversibel, øke hos noen pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f.eks. dehydrerte pasienter, pasienter på diuretika, eller eldre) når ACE-hemmere, angiotensin-II-reseptor antagonister og/eller diuretika kombineres med NSAIDs, inklusive celekoksib (se pkt. 4.4). Kombinasjonen skal derfor gis med forsiktighet, spesielt til eldre. Pasientene skal være tilstrekkelig hydrert og det skal overveies om nyrefunksjonen skal monitoreres etter initiering av samtidig behandling med celekoksib og ACE-hemmere eller angiotensin-II-reseptor antagonister. Denne overveielser skal foretas jevnlig under behandlingen.

I en 28 dagers klinisk studie av pasienter kontrollert med lisinopril for hypertensjon i stadium I og II, resulterte behandling med celekoksib 200 mg gitt to ganger daglig, ikke i klinisk signifikant økning av systolisk eller diastolisk blodtrykk målt som gjennomsnitt over 24 timer ved bruk av mobilt blodtrykksapparat, sammenlignet med placebo. Blant pasienter behandlet med celekoksib 200 mg to ganger daglig ble 48 % vurdert til ikke å respondere på lisinopril ved siste kliniske vurdering (definert som enten diastolisk blodtrykk >90 mmHg eller diastolisk blodtrykksøkning >10 %, sammenlignet med baseline) sammenlignet med 27 % av pasienter behandlet med placebo; denne forskjellen var statistisk signifikant.

Ciklosporin og takrolimus

Samtidig administrasjon av NSAIDs og ciklosporin eller takrolimus kan øke den nefrotoksiske effekten av henholdsvis ciklosporin og takrolimus. Nyrefunksjon bør følges når celekoksib kombineres med slike legemidler.

Acetylsalisylsyre

Celekoksib kan tas sammen med lavdose acetylsalisylsyre, men er intet substitutt for acetylsalisylsyre som kardiovaskulær profylakse. I de innsendte studiene ble det vist, som for andre NSAIDs, en forhøyet risiko for gastrointestinale sår eller andre gastrointestinale komplikasjoner ved samtidig bruk av lavdose acetylsalisylsyre, sammenlignet med bruk av celekoksib alene (se pkt. 5.1).

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekter av celekoksib på andre legemidler

Hemming av CYP2D6

Celekoksib er en hemmer av CYP2D6. Plasmakonsentrasjoner av legemidler som er substrater for dette enzymet kan øke ved samtidig behandling med celekoksib. Eksempler på legemidler som metaboliseres via CYP2D6 er antidepressiva (trisykliske og SSRI'er), neuroleptika, antiarytmika etc. Det kan være nødvendig å redusere dosen av CYP2D6-substrater som er individuelt dosetitrerte ved initiering av behandling med celekoksib, eller øke dosen ved avslutning av celekoksib-behandling.

Samtidig bruk av celekoksib 200 mg to ganger daglig resulterte i henholdsvis 2,6 og 1,5 ganger økning i plasmakonsentrasjoner av dektrometorfan og metoprolol (CYP2D6-substrater). Disse økningene skyldes celekoksib-hemming av CYP2D6-substratmetabolismen.

Hemming av CYP2C19

In vitro studier har vist et visst potensiale for celekoksib til å hemme CYP2C19 katalysert metabolisme. Den kliniske signifikansen av disse *in vitro* funnene er ukjent. Eksempler på legemidler som metaboliseres via CYP2C19 er diazepam, citalopram og imipramin.

Metotreksat

Hos pasienter med reumatoid artritt hadde celekoksib ingen statistisk signifikant effekt på farmakokinetikken (plasma- eller renal clearance) til metotreksat (i reumatologiske doser). Likevel bør adekvat monitorering av metotreksat-relatert toksisitet overveies når disse to legemidlene brukes sammen.

Litium

Hos friske personer ga samtidig administrering av celekoksib 200 mg to ganger daglig og 450 mg litium to ganger daglig en gjennomsnittlig økning av C_{max} på 16 %, og i areal under kurven (AUC) på 18 % for litium. Pasienter som behandles med litium bør derfor kontrolleres nøye når celecoxib introduseres eller seponeres.

Orale antikonsepsjonsmidler

I en interaksjonsstudie hadde celekoksib ingen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken til orale antikonsepsjonsmidler (1 mg noretisteron/35 mikrogram etinyløstradiol).

Glibenklamid/tolbutamid

Celekoksib har ingen klinisk relevant innvirkning på farmakokinetikken til tolbutamid (CYP2C9-substrat) eller glibenklamid.

Effekter av andre legemidler på celekoksib

CYP2C9 langsomme omsettere (Poor metabolisers)

Hos personer som er langsomme omsettere via CYP2C9 og som viser økt systemisk eksponering av celekoksib, kan samtidig behandling med CYP2C9-hemmere som for eksempel flukonazol resultere i en ytterligere økning i eksponering av celecoxib. Slik kombinasjon bør unngås hos personer som er langsomme omsettere via CYP2C9 (se pkt. 4.2 og 5.2).

CYP2C9-hemmere og -indusere

Siden celekoksib hovedsakelig metaboliseres via CYP2C9, bør det brukes halvparten av anbefalte dose hos pasienter som også tar flukonazol. Samtidig bruk av 200 mg enkeltdose celekoksib og 200 mg enkeltdose flukonazol, en potent CYP2C9-hemmer, resulterte i en gjennomsnittlig økning av C_{max} på 60 % og i AUC på 130 % for celekoksib. Samtidig bruk av CYP2C9-indusere, som rifampicin, karbamazepin og barbiturater, kan redusere plasmakonsentrasjonen av celekoksib.

Ketokonazol og antacida

Ketokonazol eller antacida har ikke vist å ha noen effekt på celekoksibs farmakokinetikk.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier på rotter og kaniner har vist reproduksjonstoksisitet, inklusive misdannelser (se pkt. 4.3 og 5.3). Hemming av prostaglandinsyntesen kan ha negativ effekt på graviditet. Data fra epidemiologiske studier antyder en økt risiko for spontanabort etter bruk av prostaglandinsyntesehemmere tidlig i graviditeten. Potensialet for risiko ved graviditet hos mennesker er ukjent, men kan ikke utelukkes. Som andre legemidler som hemmer prostaglandinsyntesen, kan celekoksib forårsake svekkede rier og prematur lukking av ductus arteriosus i siste trimester. NSAIDs brukt i andre eller tredje trimester av svangerskapet kan forårsake føtal nyredysfunksjon, noe som kan føre til reduksjon av fostervannsvolum eller i alvorlige tilfeller oligohydramnion. Slike virkninger kan forekomme kort tid etter behandlingsoppstart og er vanligvis reversible ved seponering.

Celekoksib er kontraindisert ved graviditet og til kvinner som kan bli gravide (se pkt. 4.3 og 4.4). Dersom en kvinne blir gravid under behandling, skal celekoksibbehandlingen avsluttes.

Amming

Celekoksib utskilles i morsmelk hos diegivende rotter i konsentrasjoner omtrent som i plasma. Administrering av celekoksib til et begrenset antall ammende kvinner har vist en svært lav overgang av celekoksib til morsmelk. Kvinner som tar Celebra skal ikke amme.

Fertilitet

På grunnlag av virkningsmekanismen kan bruk av NSAIDs, inkludert celekoksib, forsinke eller hindre at ovariefollikler brister, noe som er assosiert med reversibel infertilitet hos noen kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Celebra kan ha liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever svimmelhet, vertigo eller tretthet ved bruk av Celebra, bør unngå å kjøre eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er listet opp etter organklassesystem og hyppighet i tabell I, og gjenspeiler data fra følgende kilder:

- Bivirkninger rapportert hos pasienter med artrose og reumatoid artritt med større insidens enn 0,01 % og større enn de som er rapportert for placebo i 12 kontrollerte studier som inkluderte placebo og/eller aktiv kontrollgruppe. Studiene varte i opptil 12 uker med daglige doser fra 100 mg til 800 mg. I tilleggsstudier med bruk av ikke-selektiv NSAID som sammenligning eromtrent 7400 pasienter behandlet med celekoksib i daglige doser på opptil 800 mg, og av disse ble ca. 2300 behandlet i ett år eller lenger. Bivirkninger av celekoksib observert i disse tilleggsstudiene var de samme som hos pasienter med artrose og reumatoid artritt, og er listet opp i **tabell I**.
- Bivirkninger rapportert med større insidens enn placebo for pasienter behandlet med celekoksib 400 mg daglig i langtidsbehandling ved forebyggelse av polypper, med varighet opptil 3 år (studiene Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) og Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PreSAP); se pkt. 5.1, Kardiovaskulær sikkerhet – Langtidsstudier som involverer pasienter med sporadiske adenomatøse polypper).
- Bivirkninger rapportert etter markedsføring som spontant rapporterte i løpet av en periode med et estimat på >70 millioner pasienter behandlet med celekoksib (forskjellig dose, behandlingsvarighet og indikasjoner). Selv om disse bivirkningene ble rapportert etter

markedsføring, ble kliniske data brukt for å estimere frekvens. Frekvenser ble basert på en kumulativ meta-analyse med sammenslåing av kliniske studier som tilsammen representerer eksponering av 38102 pasienter.

Tabell 1

Bivirkninger i kliniske studier med celekoksib og erfaring etter markedsføring (MedDRA frekvenskonvensjon)^{1,2}

	Bivirkningsfrekvens					
Organklasse-system	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Svært sjeldne (< 1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Sinusitt, øvre luftveisinfeksjon, faryngitt, urinveisinfeksjon				
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Anemi	Leukopeni, trombocytopeni	Pancytopeni ⁴	
Forstyrrelser i immune-systemet		Hyper-sensitivitet			Anafylaktisk sjokk ⁴ , anafylaktisk reaksjon ⁴	
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer			Hyperkalemi			
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet	Angst, depresjon, fatigue	Forvirrings-tilstand, hallusinasjoner ⁴		
Nevrologiske		Svimmelhet,	Cerebralt infarkt ¹	Ataksi, dysgeusi	Intrakraniell	

sykdommer		hypertoni, hodepine ⁴	parestesie, søvnighet		blødning (inklusive fatal intrakraniell blødning) ⁴ , aseptisk meningitt ⁴ , epilepsi (inklusive forverret epilepsi) ⁴ , ageusi ⁴ , anosmi ⁴	
Øyesykdommer			Sløret syn, konjunktivitt ⁴	Øyeblødning ⁴	Retinal arterie- eller veneokklusjon ⁴	
Sykdommer i øre og labyrint			Tinnitus, nedsatt hørse ¹			
Hjerte- sykdommer		Myokard- infarkt ¹	Hjertesvikt, palpitasjoner, takykardi	Arytmi ⁴		
Karsykdommer	Hypertensjon ¹ (inkl udert forverring av hypertensjon)			Lungeemboli ⁴ , rødming ⁴	Vaskulitt ⁴	
Sykdommer i respirasjonsorga ner, thorax og mediastinum		Rhinitt, hoste, dyspné ¹	Bronkospasme ⁴	Pneumonitt ⁴		
Gastro- intestinale sykdommer		Kvalme ⁴ , abdominal- smerter, diaré, dyspepsi,	Forstoppelse, gastritt, stomatitt, gastrointestinal inflammasjon	Gastrointestinal blødning ⁴ , duodenalsår, ventrikkelsår,		

		flatulens, brekninger ¹ , dysfagi ¹	(inklusive forverring av gastrointestinal inflammasjon), Raping	øsofagealsår, intestinalsår, sår i tykktarm, intestinal perforasjon, øsofagitt, melena, pankreatitt, kolitt ⁴		
Sykdom i lever og galleveier			Unormal leverfunksjon, økteleverenzymmer (inkludert økning av SGOT og SGPT)	Hepatitt ⁴	Leversvikt ⁴ (noen med fatale følger eller som krevde levertransplantasjon), fulminant hepatitt ⁴ (noen med fatale følger), levernekrose ⁴ , kolestase, kolestatisk hepatitt, gulsott ⁴	
Hud- og underhudssykdommer		Utslett, pruritus (inkludert generell pruritus)	Urtikaria, ekkymose ⁴	Angioødem ⁴ , alopeci, fotosensitivitet,	Eksfoliativ dermatitt ⁴ , erythema multiforme ⁴ , Stevens-Johnson syndrom ⁴ , toksisk epidermal nekrolyse ⁴ , legemiddelindusert reaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ⁴	

					akutt generalisert eksantem pustulose (AGEP) ⁴ , bulløs dermatitt ⁴	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett Sykdommer i nyre og urinveier		Artralgi ⁴	Muskelspasmer (leggekramper) Økt kreatinin i blodet, økt urea i blodet	Akutt nyresvikt ⁴ , hyponatremi ⁴	Myositt ⁴ Tubulo-interstitiell nefritt ⁴ , nefrotisk syndrom ⁴ , «minimal change»-glomerulonefritt ⁴	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				Menstruasjonsforstyrrelser ⁴		Infertilitet hos kvinner (reduert fertilitet hos kvinner) ³
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssedet		Influensaliknendesykdom, perifert ødem/væskeretensjon	Ansiktsødem, brystmerter ⁴			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Skade (tilfeldig skade)				

SGOT – serum-glutaminoksyloxytransaminase

SGPT – serum-glutaminpyruvattransaminase

¹ Bivirkninger som oppstod i studier ved forebyggelse av polypper hos pasienter behandlet med celekoksib 400 mg daglig i 2 kliniske studier som varte i 3 år (APC og PreSAP studiene). Bivirkningene nevnt ovenfor ved forebyggelse av polypper er kun de som tidligere er kjent etter markedsføring, eller har oppstått mer hyppig enn i artrittstudiene.

² Videre er følgende *tidligere ukjente* bivirkninger rapportert i studiene på forebyggelse av polypper og representerer pasienter behandlet med celekoksib 400 mg daglig i 2 kliniske studier for opptil 3 års varighet (APC og PreSAP studiene):

Vanlige: Angina pectoris, irriterbar tarm, nyrestein dannelse, økning av kreatinin i blodet, benign prostatahyperplasi, vektøkning. **Mindre vanlige:** Helicobacterinfeksjon, herpes zoster, erysipelas, bronkopneumoni, labyrintitt, tannkjøttinfeksjon, lipom, uklarheter i glasslegemet, konjunktival blødning, dyp venetrombose, dysfoni, hemorroidal blødning, hyppig avføring, munnsår, allergisk dermatitt, nerveknuter, nokturni, vaginalblødning, ømme bryster, benbrudd i leggen, økt blodnatrium.

³ Kvinner som planlegger å bli gravid er ekskludert fra alle studier, konsultasjon av studiens database for hyppigheten av denne hendelsen var derfor ikke rimelig.

⁴ Frekvenser ble basert på en kumulativ meta-analyse med sammenslåing av kliniske studier som tilsammen representerer eksponering av 38102 pasienter.

I endelige data (bedømt) fra APC og PreSAP studiene hos pasienter behandlet med celekoksib 400 mg daglig i opptil 3 år (polerte data fra begge studier; se pkt.5.1 for resultater fra individuelle studier), var økning av myokardinfarkt sammenlignet med placebo 7,6 hendelser per 1000 pasienter (mindre vanlig) og det var ingen økning av slag (typer ikke spesifisert) mot placebo.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes ikke klinisk erfaring med overdose. Enkeltdoser på opptil 1200 mg og gjentatte doser på opptil 1200 mg to ganger daglig er administrert til friske personer i ni dager, uten at dette har gitt klinisk signifikante bivirkninger. I tilfelle av mistenkt overdose, bør egnet støttende medisinsk behandling gis ved å eliminere innholdet i magen, klinisk overvåkning og, om nødvendig, instituere symptomatisk behandling. Dialyse gir sannsynligvis ikke en effektiv fjerning av legemiddelet grunnet høy proteinbinding.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske og antireumatiske midler, ekskl. steroider, koksiber, ATC-kode:M01A H01

Virkningsmekanisme

Celekoksib er en oral selektiv COX-2-hemmer innenfor det kliniske doseområdet (200-400 mg daglig). Ingen statistisk signifikant inhibering av COX-1 (målt som *ex vivo* inhibering av tromboxan B₂-[TxB₂]-dannelse) ble observert i dette doseområdet hos friske frivillige.

Farmakodynamiske effekter

Cyclooxygenase er ansvarlig for dannelsen av prostaglandiner. To isoformer, COX-1 og COX-2, er identifisert. COX-2 er isoformen av enzymet som er vist å bli induisert av pro-inflammatoriske stimuli, og er postulert å være hovedansvarlig for syntesen av prostanoidmediatorer for smerte, inflammasjon og feber. COX-2 er også involvert i ovulasjon, implantasjon og lukking av ductus arteriosus, regulering av nyrefunksjonen og sentralnervøse funksjoner (feberinduksjon, smerteoppfattelse og kognitiv funksjon). Det kan også ha en rolle ved sårtilheling. COX-2 er identifisert i vev omkring magesår hos menneske, men dets relevans for sårtilheling er ikke klarlagt.

Forskjellen i effekt på plateaggregering mellom enkelte COX-1 hemmende NSAIDs og selektive

COX-2-hemmere, kan være av klinisk betydning hos pasienter med risiko for tromboemboliske hendelser. Selektive COX-2-hemmere reduserer dannelsen av systemisk (og derfor muligens endotelial) prostasyklin uten å påvirke tromboksen i blodplatene. Celekoksib er et diaryl-substituert pyrazol, og er kjemisk liknende andre ikke-arylamino-sulfonamider (f.eks. tiazider, furosemid), men skiller seg fra arylamino-sulfonamider (f.eks. sulfametoksizol og andre sulfonamid-antibiotika).

En doseavhengig effekt på TxB_2 -dannelse er observert etter høye doser celekoksib. Imidlertid hadde celekoksib ingen effekt på plateaggregering og blødningstid sammenlignet med placebo ved gjentatt dosering med 600 mg to ganger daglig (tre ganger den høyeste anbefalte dose) hos friske frivillige.

Klinisk effekt og sikkerhet

Flere kliniske studier er utført som bekrefter effekt og sikkerhet ved artrose, reumatoid artritt og Bekhterevs sykdom. Celekoksib ble evaluert for behandling av inflammasjon og smerte ved artrose i kne og hofte hos omlag 4200 pasienter i opptil 12 uker i placebo- og aktivt kontrollerte studier. Det ble også evaluert med hensyn på behandling av inflammasjon og smerte ved reumatoid artritt hos omlag 2100 pasienter i opptil 24 uker i placebo- og aktivt kontrollerte studier. Ved daglige doser på 200 mg - 400 mg ga celekoksib smertelindring innen 24 timer etter dosering. Celekoksib ble evaluert for symptomatisk behandling av Bekhterevs sykdom hos 896 pasienter i opptil 12 uker i placebo- og aktivt kontrollerte studier. Celekoksib gitt ved doser på 100 mg to ganger daglig, 200 mg daglig, 200 mg to ganger daglig og 400 mg daglig ga i disse studiene signifikante forbedringer av smerte, generell sykdomsaktivitet og funksjonsevne hos pasienter med Bekhterevs sykdom.

Fem randomiserte dobbelt-blinde kontrollerte studier er utført som inkluderte planlagte øvre gastrointestinal-endoskopier hos omlag 4500 pasienter som ikke hadde sår initialet (celekoksibdosier fra 50 mg – 400 mg to ganger daglig). I tolv-ukers endoskopistudier var celekoksib (100 – 800 mg per dag) forbundet med en signifikant lavere risiko for gastroduodenale sår sammenlignet med naproxen (1000 mg per dag) og ibuprofen (2400 mg per dag). Dataene var ikke konsistente sammenlignet med diklofenak (150 mg per dag). I to av tolv-ukers studiene var prosent pasienter med endoskopiske gastroduodenale sår ikke signifikant forskjellig for placebo og celekoksib 200 mg to ganger daglig eller 400 mg to ganger daglig.

I en prospektiv langvarig sikkerhetsstudie (6 til 15 måneders varighet, CLASS-studie), fikk 5800 artrose- og 2200 reumatoid artritt-pasienter celekoksib 400 mg to ganger daglig (henholdsvis 4 ganger og 2 ganger anbefalt artrose- og reumatoid artritt-dose), ibuprofen 800 mg tre ganger daglig eller diklofenak 75 mg to ganger daglig (begge ved terapeutiske doser). Tjueto prosent av de inkluderte pasientene tok samtidig lavdose acetylsalisylsyre (≤ 325 mg /dag), primært som kardiovaskulær profylakse. For det primære endepunktet kompliserte sår (definert som gastrointestinal blødning, perforasjon eller obstruksjon) var celekoksib ikke signifikant forskjellig fra hverken ibuprofen eller diklofenak individuelt. I den kombinerte NSAID-gruppen var det heller ingen statistisk signifikant forskjell i kompliserte sår (relativ risiko 0,77, 95 % konfidensintervall 0,41-1,46, basert på hele studiens varighet). For det kombinerte endepunktet kompliserte og symptomatiske sår, var insidensen signifikant lavere i celekoksib-gruppen sammenlignet med NSAID-gruppen, relativ risiko 0,66, 95 % konfidensintervall 0,45-0,97, men ikke mellom celekoksib og diklofenak. Pasientene på celekoksib og samtidig lavdose acetylsalisylsyre opplevde 4 ganger høyere frekvens av kompliserte sår sammenlignet med de som sto på celekoksib alene. Insidensen av klinisk signifikant reduksjon i hemoglobin (>2 g/dl), bekreftet ved gjentatte tester, var signifikant lavere hos pasienter på celekoksib sammenlignet med NSAID-gruppen, relativ risiko 0,29, 95 % konfidensintervall 0,17-0,48. Den signifikant lavere insidensen av denne hendelsen med celekoksib ble opprettholdt med eller uten bruk av acetylsalisylsyre.

I en prospektiv randomisert 24-ukers sikkerhetsstudie hos pasienter med alder ≥ 60 år eller som tidligere har hatt gastroduodenale sår (brukere av acetylsalisylsyre (ASA) ekskludert), var prosentandelen av pasienter med redusert hemoglobin (≥ 2 g/dl) og/eller hematokrit (≥ 10 %) av definert eller antatt GI opprinnelse lavere hos pasienter behandlet med celekoksib 200 mg to ganger daglig (N=2238) sammenlignet med pasienter behandlet med diklofenak SR 75 mg to ganger daglig

pluss omeprazol 20 mg én gang daglig (N=2246) (0,2 % mot 1,1 % for definert GI opprinnelse, $p=0,004$; 0,4 % mot 2,4 % for antatt GI opprinnelse, $p=0,0001$). Hyppigheten av kliniske GI komplikasjoner slik som perforasjon, obstruksjon eller blødninger var veldig lav, uten forskjeller mellom behandlingsgruppene (4-5 per gruppe).

Kardiovaskulær sikkerhet – langtidsstudier som involverer pasienter med sporadiske adenomatøse polypper

To studier som involverer pasienter med sporadiske adenomatøse polypper ble utført med celekoksib dvs. APC-studien og PreSAP-studien. I APC-studien var det en doserelatert økning i det sammensatte endepunktet av kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller slag (erklært) med celekoksib sammenliknet med placebo i løpet av 3 års behandling. PreSAP-studien viste ikke noen statistisk signifikant økt risiko for det samme sammensatte endepunktet.

I APC-studien var den relative risikoen sammenliknet med placebo for et sammensatt endepunkt av (erklært) kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller slag 3,4 (95 % konfidensintervall 1,4-8,5) med celekoksib 400 mg to ganger daglig og 2,8 (95 % konfidensintervall 1,1-7,2) med celekoksib 200 mg to ganger daglig. Kumulative rater for dette sammensatte endepunktet i løpet av 3 år var henholdsvis 3,0 % (20/671 pasienter) og 2,5 % (17/685 pasienter), sammenliknet med 0,9 % (6/679 pasienter) for placebo. Økningene for begge celekoksibdosegruppene versus placebo var hovedsakelig på grunn av en økning av myokardinfarkt.

I PreSAP-studien var den relative risikoen sammenliknet med placebo for det samme sammensatte endepunktet (erklært) 1,2 (95 % konfidensintervall 0,6-2,4) med celekoksib 400 mg én gang daglig sammenliknet med placebo. Kumulative rater for dette sammensatte endepunktet i løpet av 3 år var henholdsvis 2,3 % (21/933 pasienter) og 1,9 % (12/628 pasienter). Insidens av myokardinfarkt (erklært) var 1,0 % (9/933 pasienter) med celekoksib 400 mg én gang daglig og 0,6 % (4/628 pasienter) med placebo.

Data fra en tredje langtidsstudie ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) viste ikke en signifikant økt kardiovaskulær risiko med celekoksib 200 mg to ganger daglig sammenliknet med placebo. Den relative risikoen sammenliknet med placebo for et liknende sammensatt endepunkt (kardiovaskulær død, myokardinfarkt og slag) var 1,14 (95 % konfidensintervall 0,61-2,15) med celekoksib 200 mg to ganger daglig. Insidensen av myokardinfarkt var 1,1 % (8/717 pasienter) med celekoksib 200 mg to ganger daglig og 1,2 % (13/1070 pasienter) med placebo.

Prospektiv randomisert evaluering av sikkerhet for celekoksib versus ibuprofen eller naproksen (PRECISION)

PRECISION-studien var en dobbeltblindet studie på kardiovaskulær sikkerhet hos pasienter med artrose og reumatoid artritt som har kardiovaskulær sykdom eller har høy risiko for å utvikle kardiovaskulær sykdom, der celekoksib (200 - 400 mg daglig) ble sammenliknet med naproksen (750 - 1000 mg daglig) og ibuprofen (1800 - 2400 mg daglig). Primærendepunktet, APTC-hendelse (definerte endepunkter fra Antiplatelet Trialists Collaboration, APTC), var sammensatt av hendelsene kardiovaskulær død (inkludert blødningsdød), ikke-fatalt myokardinfarkt eller ikke-fatalt slag (erklært). Studien ble planlagt med 80 % styrke for å evaluere "non-inferiority". Alle pasientene fikk foreskrevet ublandet esomeprazol (20 - 40 mg) for gastroproteksjon. Pasienter som tok lavdose acetylsalisylsyre (ASA) fikk fortsette behandlingen. Ved baseline sto nesten halvparten av deltakerne på ASA. Sekundære og tertiære endepunkter omfattet kardiovaskulære, gastrointestinale og renale hendelser. Gjennomsnittlig dose var 209 ± 37 mg/dag for celekoksib, 2045 ± 246 mg/dag for ibuprofen og 852 ± 103 mg/dag for naproksen.

Celekoksib oppfylte alle de fire forhåndsspesifiserte kravene for "non-inferiority" for det primære endepunktet sammenliknet med enten naproksen eller ibuprofen, se tabell 2.

Andre uavhengig erklærte sekundære og tertiære endepunkter omfattet kardiovaskulære, gastrointestinale og renale hendelser. I tillegg ble det utført en 4 måneder lang substudie som fokuserte på de tre legemidlenes effekt på blodtrykket målt med ambulatorisk blodtryksmåling.

Tabell 2. Primær analyse av det erklærte sammensatte APTC-endepunktet

ITT-analyse (gjennom måned 30)			
	Celekoksib 100 - 200 mg 2 x daglig	Ibuprofen 600 - 800 mg 3 x daglig	Naproxen 375 - 500 mg 2 x daglig
N	8072	8040	7969
Pasienter med hendelser	188 (2,3 %)	218 (2,7 %)	201 (2,5 %)
Parvis sammenligning	Celekoksib vs. naproxen	Celekoksib vs. ibuprofen	Ibuprofen vs. naproxen
HR (95 % konfidensintervall)	0,93 (0,76; 1,13)	0,86 (0,70; 1,04)	1,08 (0,89; 1,31)
Modifisert ITT-analyse (mITT for behandling gjennom måned 43)			
	Celekoksib 100 - 200 mg 2 x daglig	Ibuprofen 600 - 800 mg 3 x daglig	Naproxen 375 - 500 mg 2 x daglig
N	8030	7990	7933
Pasienter med hendelser	134 (1,7 %)	155 (1,9 %)	144 (1,8 %)
Parvis sammenligning	Celekoksib vs. naproxen	Celekoksib vs. ibuprofen	Ibuprofen vs. naproxen
HR (95 % konfidensintervall)	0,90 (0,72; 1,14)	0,81 (0,64; 1,02)	1,12 (0,889; 1,40)

HR – hasardratio

Resultatene for de sekundære og tertiære endepunktene var samlet tallmessig like i celekoksib- og komparatorgruppene, og det var samlet ingen uventede sikkerhetsfunn.

Sett under ett indikerer PRECISION-studien at celekoksib ved lavest godkjente dose på 100 mg to ganger daglig er "non-inferior" med hensyn til kardiovaskulære bivirkninger til ibuprofen dosert i området 600 mg - 800 mg tre ganger daglig eller naproxen dosert i området 375 mg - 500 mg to ganger daglig. Kardiovaskulær risiko for NSAIDs, inkludert koksiber, er doseavhengige, og derfor kan ikke resultatene for celekoksib 200 mg daglig på det sammensatte kardiovaskulære endepunktet ekstrapoleres til høyere celekoksibdoser.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Celekoksib absorberes bra, og maksimal plasmakonsentrasjon nås etter ca 2-3 timer. Dosering med mat (fettrik kost) forsinket absorpsjonen av celekoksib med ca. en time, noe som resulterer i T_{max} på rundt 4 timer og øker biotilgjengeligheten med rundt 20 %.

Hos friske frivillige voksne var den samlede systemiske eksponeringen (AUC) av celekoksib den samme når celekoksib ble gitt i form av hel kapsel eller i form av kapselinnhold drysset på eplemos. Det var ingen betydelige endringer i C_{max} , T_{max} eller $T_{1/2}$ etter administrering av kapselinnhold på eplemos.

Distribusjon

Plasmaproteinbinding er ca. 97 % ved terapeutiske plasmakonsentrasjoner, og legemidlet bindes ikke fortrinnsvis til erythrocytter.

Biotransformasjon

Celekoksibmetabolismen medieres hovedsakelig via cytokrom P450 2C9. Tre metabolitter, inaktive som COX-1 eller COX-2-hemmere, har blitt identifisert i humant plasma dvs. en primær alkohol, den korresponderende karboksylsyren og dens glukuronidkonjugat.

Cytokrom P450 2C9-aktiviteten er redusert hos personer med genetisk polymorfisme som fører til redusert enzymaktivitet, som de homozygote for CYP2C9*3 polymorfisme.

I en farmakokinetikkstudie med celekoksib 200 mg administrert én gang daglig til friske frivillige, genotypet som enten CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 eller CYP2C9*3/*3, var median C_{max} og AUC_{0-24} for celekoksib på dag 7 henholdsvis omtrent 4 og 7 ganger så stor hos personer som var genotypet som CYP2C9*3/*3 sammenliknet med andre genotyper. I tre separate enkeltdosestudier, som inkluderte totalt 5 personer genotypet som CYP2C9*3/*3, økte enkeltdose AUC_{0-24} med omtrent tre ganger sammenliknet med personer med normal metabolisme. Det er estimert at frekvensen av den homozygote *3/*3 genotypen er 0,3–1,0 % blant forskjellige etniske grupper.

Pasienter som har en kjent eller mistenkt langsom metabolisme via CYP2C9 fra tidligere historie/erfaring med andre CYP2C9-substrater bør behandles med celekoksib med forsiktighet. (se pkt. 4.2).

Ingen klinisk signifikante forskjeller ble observert i farmakokinetiske verdier for celekoksib mellom eldre afro-amerikanere og hvite.

Plasmakonsentrasjonen av celekoksib er økt med ca. 100 % hos eldre kvinner (> 65 år).

Sammenliknet med personer med normal leverfunksjon hadde pasienter med mild nedsatt leverfunksjon en gjennomsnittlig økning av C_{max} på 53 % og i AUC på 26 % for celekoksib. Korresponderende verdier hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon var henholdsvis 41 % og 146 %. Den metabolske kapasiteten hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon var best korrelert til nivåene av albumin. Behandling bør initieres med halvparten av anbefalt dose til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (serum-albumin 25-35 g/l). Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (serum-albumin < 25 g/L) er ikke studert og celekoksib er kontraindisert for denne pasientgruppen.

Det er liten erfaring med celekoksib til pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Celekoksibs farmakokinetikk har ikke vært studert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, men er trolig ikke markert forandret hos disse pasientene. Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon er kontraindisert.

Eliminasjon

Celekoksib elimineres hovedsakelig via metabolisme. Mindre enn 1 % av dosen utskilles uforandret i urin. Den inter-individuelle variasjon ved eksponering av celekoksib er omlag 10-ganger så mye. Celekoksib viser dose- og tidsuavhengig farmakokinetikk i det terapeutiske doseringsområdet. Eliminasjonshalveringstiden er 8-12 timer. Steady-state plasmakonsentrasjoner nås innen 5 dagers behandling.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske sikkerhetsdata viste ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier med gjentatt dose på toksisitet, genotoksitet eller karsinogenisitet, utover de som er beskrevet under punkt 4.4, 4.6 og 5.1.

Celekoksib gitt som oral dose ≥ 150 mg/kg/dag til kaniner (dette tilsvarer ca. 2 ganger eksponering hos mennesker når 200 mg gis to ganger daglig målt ved AUC_{0-24}), ved behandling i den organogenetiske perioden forårsaket økt forekomst av ventrikulære septale defekter som en sjelden hendelse. Det er også sett forandringer hos kaninfoster, slik som sammenvokste ribben, brystben samt misdannet brystben. En doseavhengig økning i diafragmabrokk ble sett når rotter ble gitt orale doser av celekoksib ≥ 30 mg/kg/dag (dette tilsvarer ca. 6 ganger eksponering hos mennesker basert på AUC_{0-24} ved 200 mg to ganger daglig) i den organogenetiske perioden. Disse effektene er forventet ved hemming av prostaglandinsyntesen. Hos rotter ga eksponering med celekoksib under tidlig embryoutvikling preimplantasjons- og postimplantasjonstap, og redusert overlevelse av embryo/foster.

Celekoksib ble utskilt i rottemelk. I en peri-postnatal studie med rotter ble det observert toksisitet på rotteunger.

I en 2-årig toksisitetsstudie ble det sett en økning i nonadrenal trombose i hannrotter ved høye doser.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapsler inneholder

Laktosemonohydrat

Natriumlaurylsulfat

Povidon

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat.

Kapselskall inneholder

Gelatin

Titandioksid (E171)

Natriumlaurylsulfat

Sorbitanmonolaurat

Trykkfarge inneholder

Indigotin (E132) (kun 100 mg)

Jernoksid (E172) (kun 200 mg)

Skjellakk

Propylenglykol.

6.2 Uforlikelighet

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klar eller ikke gjennomsiktig PVC/aluminiumblister. Pakninger på 2, 5, 6, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 10x10, 10x30, 10x50, 1x50 (endose), 1x100 (endose) og 5x(10x10).

HDPE tablettboks: Pakning på 500 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Upjohn EESV,
Capelle aan den IJssel,
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

100 mg: 02-1061

200 mg: 02-1062

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. mai 2002

Dato for siste fornyelse: 3. desember 2009

10. OPPDATERINGSDATO

02.03.2022