

1. LEGEMIDLETS NAVN

Celecoxib Medical Valley 100 mg harde kapsler
Celecoxib Medical Valley 200 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Celecoxib Medical Valley 100 mg: Hver kapsel inneholder 100 mg celekoksib.
Celecoxib Medical Valley 200 mg: Hver kapsel inneholder 200 mg celekoksib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Celecoxib Medical Valley 100 mg: Hver kapsel inneholder 16,90 mg laktosemonohydrat, som tilsvarer 16,05 mg laktose.
Celecoxib Medical Valley 200 mg: Hver kapsel inneholder 33,80 mg laktosemonohydrat, som tilsvarer 32,11 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard (kapsel).

Celecoxib Medical Valley 100 mg kapsler, harde er av størrelse '4' (omtrent 14,4 mm ± 0,4 mm), med hvitt, gjennomsiktig toppstykke og hvitt, gjennomsiktig hovedstykke. Kapslene inneholder et hvitt til off-white pulver.

Celecoxib Medical Valley 200 mg kapsler, harde er av størrelse '2' (omtrent 17,8 mm ± 0,4 mm), med grått, gjennomsiktig toppstykke og grått, gjennomsiktig hovedstykke. Kapslene inneholder et hvitt til off-white pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Celecoxib Medical Valley er indisert for symptomlindring hos voksne ved behandling av artrose, revmatoid artritt og ankyloserende spondylitt (Bekhterevs sykdom).

Beslutningen om å forskrive en selektiv cyklooksigenase-2 (COX-2)-hemmer (cyklooksigenase-2-hemmer) skal baseres 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 én 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 behandlingseffekten ikke er økt etter to uker, skal andre behandlingsalternativer vurderes.

Revmatoid artritt

Anbefalt startdose er 200 mg daglig fordelt på 2 doser. Dosen kan, om nødvendig, senere økes til 200 mg to ganger daglig. Dersom behandlingseffekten ikke er økt etter to uker, skal andre behandlingsalternativer vurderes.

Ankyloserende spondylitt

Anbefalt døgndose er 200 mg tatt én gang daglig eller fordelt på to doser. Hos noen pasienter med utilstrekkelig lindring av symptomer kan en økt dose på 400 mg én gang daglig eller fordelt på to doser øke effekten. Dersom behandlingseffekten ikke er økt etter to uker, skal andre behandlingsalternativer vurderes.

Maksimal anbefalt døgndose er 400 mg for alle indikasjoner.

Spesielle populasjoner

Eldre

Som hos unge voksne, bør 200 mg per dag benyttes ved oppstart av behandling. Dosen kan, ved behov, senere økes til 200 mg to ganger daglig. Det skal utvises særlig forsiktighet hos eldre med kroppsvekt under 50 kg (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Celekoksib er ikke indisert til bruk hos barn.

CYP2C9 langsomme omsettere

Pasienter som har en kjent eller mistenkt langsom metabolisme via CYP2C9 basert på gentester eller 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 med 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 lett til moderat nedsatt nyrefunksjon er begrenset. Slike pasienter bør derfor behandles med forsiktighet (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Oral bruk

Celecoxib Medical Valley kan tas med eller uten mat. Pasienter som 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, skal 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, angionevrotisk ødem, urtikaria eller andre allergilignende reaksjoner etter å ha tatt acetylsalisylsyre 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 har vist seg å kunne forårsake misdannelser hos de to dyreartene 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 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

Øvre og nedre gastrointestinale komplikasjoner (perforasjoner, sår eller blødninger [PUB]), noen med fatale følger, har forekommet hos pasienter behandlet med celekoksib. Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter 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 gastrointestinal 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).

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

Samtidig bruk av NSAIDs

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 sporadiske 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 signifikante risikofaktorer for kardiovaskulære hendelser (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking) bør bare 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 hos 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. Det er også nødvendig å utvise forsiktighet 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 overvåkes nøye i starten av behandling med celekoksib og under hele behandlingen.

Effekt på lever og nyrer

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

NSAIDs, inkludert celekoksib, kan føre til nyretoksisitet. Kliniske studier med celekoksib har vist renale effekter tilsvarende dem som er observert med NSAIDs som er brukt som komparator. 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 overvåkes 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 én måned etter påbegynt behandling med celekoksib (se pkt. 4.8).

Dersom pasienten blir verre under behandlingen med tanke på organfunksjon som beskrevet over, skal nødvendige tiltak iverksettes og seponering av behandling med celekoksib skal vurderes.

CYP2D6-hemming

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

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

Hudreaksjoner og systemiske overfølsomhetsreaksjoner

I forbindelse med bruk av celekoksib er det i svært sjeldne tilfeller rapportert om alvorlige hudreaksjoner, noen av dem fatale, inkludert eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.8). Pasienter synes å ha høyest risiko for å oppleve disse reaksjonene tidlig i behandlingen: de fleste tilfeller oppstår i løpet av den første behandlingsmåned. Det er rapportert om alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylakse, angioødem og legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), eller hypersensitivitetssyndrom) hos pasienter som får 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 på hudutslett, slimhinnelesjoner eller andre tegn på 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 om tilfeller av alvorlig blødning, noen av dem fatale. Det er rapportert om økt protrombintid (INR) ved samtidig behandling. Dette bør derfor overvåkes 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). Samtidig bruk av antikoagulantia og NSAIDs kan øke risikoen for blødning. Det bør utvises forsiktighet ved kombinasjon av celekoksib og warfarin eller andre orale antikoagulantia, inkludert nye antikoagulantia (f.eks. apiksaban, dabigatran og rivaroksaban).

Hjelpestoffer

Celecoxib Medical Valley 100 mg og 200 mg kapsler inneholder laktose (henholdsvis 16,9 mg eller 33,80 mg). Pasienter med sjeldne arvelige lidelser som galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

Celecoxib Medical Valley 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 overvåkes, spesielt i de første dagene etter initiering eller endring av celekoksib-dosen hos pasienter som får warfarin eller andre antikoagulantia, siden disse pasientene har en økt risiko for blødningskomplikasjoner. Hos pasienter som får orale antikoagulantia, bør protrombintid (INR) overvåkes 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-reseptorantagonister, 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-reseptorantagonister og/eller diuretika kombineres med NSAIDs, inklusive celekoksib (se pkt. 4.4).

Denne kombinasjonen må derfor administreres med forsiktighet, særlig hos eldre pasienter. Pasienter bør være tilstrekkelig hydrert, og det bør overveies om nyrefunksjonen skal overvåkes etter oppstart av samtidig behandling og deretter periodisk overvåking.

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 eller takrolimus. Nyrefunksjonen bør følges opp når celekoksib og noen av disse legemidlene brukes samtidig.

Acetylsalisylsyre

Celekoksib kan tas sammen med lavdose acetylsalisylsyre, men er ikke et 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

CYP2D6-hemming

Celekoksib er en hemmer av CYP2D6. Plasmakonsentrasjonen 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 SSR-er), nevroleptika, antiarytmika osv. 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 plasmakonsentrasjon av dektrometorfan og metoprolol (CYP2D6-substrater). Disse økningene skyldes celekoksibs hemming av CYP2D6-substratenes metabolisme.

CYP2C19-hemming

Basert på *in vitro*-studier har celekoksib potensial for 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 revmatoid artritt hadde celekoksib ingen statistisk signifikant effekt på farmakokinetikken (plasma- eller renal clearance) til metotreksat (ved revmatologiske doser). Likevel bør adekvat overvåking 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 en økning i areal under kurven (AUC) på 18 % for litium. Pasienter som behandles med litium bør derfor kontrolleres nøye når celekoksib initieres 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.

Andre legemidlers effekt på celekoksib

CYP2C9 langsomme omsettere

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

CYP2C9-hemmere og -induktorer

Siden celekoksib hovedsakelig metaboliseres via CYP2C9, bør det brukes halvparten av den anbefalte dosen hos pasienter som får 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 økning i AUC på 130 % for celekoksib. Samtidig bruk av CYP2C9-induktorer, som rifampicin, karbamazepin og barbiturater, kan redusere plasmakonsentrasjonen av celekoksib.

Ketokonazol og antacida

Ketokonazol eller antacida har ikke vist seg å ha noen effekt på farmakokinetikken til celekoksib.

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 svangerskapet. 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 (inkludert celekoksib) brukt i andre eller tredje trimester av svangerskapet, kan forårsake føtal nyredysfunksjon, noe som kan føre til reduksjon av fostervannsvolum eller i alvorlige tilfeller av oligohydramnion. Slike effekter 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 behandling med celekoksib 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 at celekoksib går over i morsmelk i svært lave konsentrasjoner. Kvinner som bruker Celecoxib Medical Valley 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

Celecoxib Medical Valley kan ha liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Pasienter som opplever svimmelhet, vertigo eller trøtthet ved bruk av Celecoxib Medical Valley, bør unngå å kjøre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er listet opp etter organklassesystem og hyppighet i **Tabell 1**, og gjenspeiler data fra følgende kilder:

- Bivirkninger rapportert hos pasienter med artrose og revmatoid artritt med større insidens enn 0,01 % og større enn det 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 celekoksib fra 100 mg til 800 mg. I tilleggsstudier med bruk av ikke-selektiv NSAID som sammenligning, har omtrent 7400 pasienter med artritt blitt behandlet med celekoksib i daglige doser på opptil 800 mg. Av disse ble ca. 2300 pasienter behandlet i ett år eller mer. Bivirkningene som er observert med celekoksib i disse tilleggsstudiene, var de samme som hos pasienter med artrose og revmatoid artritt, og som er listet opp i **tabell 1**.
- Bivirkninger rapportert med større insidens enn placebo for pasienter behandlet med celekoksib 400 mg daglig i langtidsbehandling ved forebygging av polypper, med varighet på 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).
- Spontant rapporterte bivirkninger under overvåking etter markedsføring i løpet av en periode hvor et estimat på >70 millioner pasienter ble behandlet med celekoksib (ulik behandlingsvarighet, forskjellige doser og indikasjoner). Selv om disse bivirkningene ble rapportert etter markedsføring, ble kliniske data brukt for å estimere frekvens. Frekvens ble basert på en kumulativ metaanalyse med sammenslåing av kliniske studier som til sammen representerer eksponering av 38 102 pasienter.

Tabell 1. Bivirkninger i kliniske studier med celekoksib og erfaring under overvåking (MedDRA frekvenskonvensjon)^{1,2}

	Bivirkningsfrekvens					
Organklasser	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 ut i fra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Sinusitt, øvre luftveisinfeksjon, faryngitt, urinveisinfeksjon				
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Anemi	Leukopeni, trombocytopeni	Pancytopeni ⁴	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet			Anafylaktisk sjokk ⁴ , anafylaktisk reaksjon ⁴	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Hyperkalemi			
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet	Angst, depresjon, fatigue	Forvirringstilstand, hallusinasjoner ⁴		
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet, hypertoni, hodepine ⁴	Cerebralt infarkt ¹ , parestesi, søvnighet	Ataksi, dysgeusi	Intrakraniell blødning (inkludert fatal intrakraniell blødning) ⁴ , aseptisk meningitt ⁴ , epilepsi (inkludert forverret epilepsi) ⁴ , ageusi ⁴ , anosmi ⁴	
Øyesykdommer			Tåkesyn, konjunktivitt ⁴	Øyeblikning ⁴	Retinal arterieokklusjon ⁴ , retinal veneokklusjon ⁴	
Sykdommer i øre og labyrint			Tinnitus, nedsatt hørsel ¹			
Hjertesykdommer		Myokardinfarkt ¹	Hjertesvikt, palpitasjoner,	Arytmi ⁴		

			takykardi			
Karsykdommer	Hypertensjon ¹ (inkludert forverret hypertensjon)			Lungeemboli ⁴ , rødming ⁴	Vaskulitt ⁴	
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum		Rhinitt, hoste, dyspné ¹	Bronkospasme ⁴	Pneumonitt ⁴		
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme ⁴ , abdominal smerter, diaré, dyspepsi, flatulens, oppkast ¹ , dysfagi ¹	Forstoppelse, gastritt, stomatitt, gastrointestinal inflammasjon (inklusive forverring av gastrointestinal inflammasjon), raping	Gastrointestinal blødning ⁴ duodenalsår, ventrikkelsår, øsofagealsår, intestinalsår, sår i tykktarm, intestinal perforasjon, øsofagitt, melena, pankreatitt kolitt ⁴		
Sykdommer i lever og galleveier			Unormal leverfunksjon, økte leverenzymmer (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 ⁴ , kolestatisk hepatitt ⁴ , gulsott ⁴	
Hud- og underhuds- sykdommer		Utslett, pruritus (inkludert generell pruritus)	Urtikaria, ekkymose ⁴	Angioødem ⁴ , alopeci, fotosensitivitet	Eksfoliativ dermatitt ⁴ , erythema multiforme ⁴ , Stevens-Johnsons syndrom ⁴ , toksisk epidermal nekrolyse ⁴ , legemiddelindusert reaksjon med eosinofili og systemiske	

					symptomer (DRESS) ⁴ , akutt generalisert eksantemøs pustulose (AGEP) ⁴ , bulløs dermatitt ⁴	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi ⁴	Muskelspasmer (benkramper)		Myositt ⁴	
Sykdommer i nyre og urinveier			Økt kreatinin i blodet, økt urea i blodet	Akutt nyresvikt ⁴ , hyponatremi ⁴	Tubulointerstitiell nefritt ⁴ , nefrotisk syndrom ⁴ , «minimal change»-glomerulonefritt ⁴	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				Menstruasjonsforstyrrelser ⁴		Infertilitet hos kvinner (redusert fertilitet hos kvinner) ³
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Influensaliknende sykdom, perifert ødem/væske-retensjon	Ansiktsødem, brystmerter ⁴			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Skade (tilfeldig skade)				

SGOT – serum-glutamatoksalacetattransaminase
SGPT – serum-glutamatpyruvattransaminase

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

² Videre forekom følgende *tidligere ukjente* bivirkninger i studier på forebygging av polypper, og representerer pasienter behandlet med celekoksib 400 mg daglig i 2 kliniske studier med varighet på opptil 3 år (APC- og PreSAP-studiene):

Vanlige: Angina pectoris, irritabel tarmsyndrom, nyrestein, 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, hemoroidal blødning, hyppig avføring, munnsår, allergisk dermatitt, nerveknuter, nokturi, vaginalblødning, ømme bryster, benbrudd i benet, økning i natriumnivå i blodet.

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

⁴ Frekvenser er basert på kumulativ metaanalyse med sammenslåing av kliniske studier som til sammen representerer eksponering av 38 102 pasienter.

I endelige data (adjudisert) fra APC- og PreSAP-studiene hos pasienter behandlet med celekoksib 400 mg daglig i opptil 3 år (samlede data fra begge studiene; se pkt. 5.1 for resultater fra individuelle studier), var økning i forekomst av myokardinfarkt sammenlignet med placebo 7,6 hendelser per 1000 pasienter (mindre vanlig), og det var ingen økning i forekomst av slag (typer slag ikke spesifisert) sammenlignet med 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 meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes ikke klinisk erfaring med overdosering. 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 f.eks. eliminering av innholdet i magen, klinisk overvåkning og, om nødvendig, oppstart av symptomatisk behandling. Dialyse gir sannsynligvis ikke en effektiv fjerning av legemidlet grunnet høy proteinbinding.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler, ikke-steroid, NSAIDs, 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 hemming av COX-1 (målt som *ex vivo*-hemming av tromboksan B₂ [TxB₂]-dannelse) ble observert i dette doseområdet hos friske frivillige.

Farmakodynamiske effekter

Cyklooksigenase er ansvarlig for dannelsen av prostaglandiner. To isoformer, COX-1 og COX-2, er identifisert. COX-2 er isoformen av enzymet som har vist seg å bli induert av pro-inflammatoriske stimuli og antas primært å være ansvarlig 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 mennesker, men relevansen 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 tromboksan i blodplatene.

Celekoksib er et diaryl-substituert pyrazol og ligner kjemisk på andre ikke-arylamino-sulfonamider (f.eks. tiazider, furosemid), men skiller seg fra arylamin-sulfonamider (f.eks. sulfametoksizol og andre sulfonamid-antibiotika).

En doseavhengig effekt på TxB₂-dannelse er observert etter høye doser celekoksib. Celekoksib hadde imidlertid ingen effekt på plateaggregering og blødningsstid sammenlignet med placebo ved gjentatt dosering med 600 mg to ganger daglig (tre ganger den høyeste anbefalte dosen) hos friske frivillige.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det er utført flere kliniske studier som bekrefter effekt og sikkerhet ved artrose, revmatoid artritt og ankyloserende spondylitt. 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. Celekoksib ble også evaluert med hensyn til behandling av inflammasjon og smerte ved revmatoid artritt hos omlag 2100 pasienter i opptil 24 uker i placebo- og aktivt kontrollerte studier. Ved daglige doser på 200-400 mg ga celekoksib smertelindring innen 24 timer etter dosering. Celekoksib ble evaluert for symptomatisk behandling av ankyloserende spondylitt 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 én gang daglig, 200 mg to ganger daglig og 400 mg én gang daglig ga i disse studiene signifikante forbedringer av smerte, generell sykdomsaktivitet og funksjonsevne hos pasienter med ankyloserende spondylitt.

Fem randomiserte, dobbeltblinde, kontrollerte studier er utført som inkluderte planlagte øvre gastrointestinal-endoskopier hos omlag 4500 pasienter som ikke hadde sår initalt (celekoksibdoser fra 50 mg til 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 de tolv uker lange studiene var prosentandelen pasienter med endoskopiske gastroduodenale sår ikke signifikant forskjellig for placebo og celekoksib 200 mg to ganger daglig og 400 mg to ganger daglig.

I en prospektiv, langvarig sikkerhetsstudie (6 til 15 måneders varighet, CLASS-studie), fikk 5800 artrose- og 2200 revmatoid artritt-pasienter celekoksib 400 mg to ganger daglig (4 ganger og 2 ganger anbefalt dose for henholdsvis artrose og revmatoid artritt), ibuprofen 800 mg tre ganger daglig eller diklofenak 75 mg to ganger daglig (begge ved terapeutiske doser). Tjueto prosent av pasientene i studien 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 var 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 fikk 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 var 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 % vs. 1,1 % for definert GI opprinnelse, $p=0,004$; 0,4 % vs. 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 (adjudisert) med celekoksib sammenlignet 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 sammenlignet med placebo for et sammensatt endepunkt av (adjudisert) 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), sammenlignet med 0,9 % (6/679 pasienter) for placebo. Økningene for begge celekoksibdose-gruppene versus placebo skyldtes primært en økning av myokardinfarkt.

I PreSAP-studien var den relative risikoen sammenlignet med placebo for det samme sammensatte endepunktet (adjudisert) 1,2 (95 % konfidensintervall 0,6-2,4) med celekoksib 400 mg én gang daglig sammenlignet 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 (adjudisert) 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 sammenlignet med placebo. Den relative risikoen sammenlignet med placebo for et lignende 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 eller revmatoid artritt som har kardiovaskulær sykdom eller har høy risiko for å utvikle kardiovaskulær sykdom, der celekoksib (200 – 400 mg daglig) ble sammenlignet 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, uavhengig 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, fikk fortsette behandlingen. Ved baseline sto nesten halvparten av deltakerne på acetylsalisylsyre. 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 sammenlignet 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 blodtrykksmåling.

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

Intent-To-Treat-analyse (ITT-analyse, til og med måned 30)			
	Celekoksib 100-200 mg 2 ganger daglig	Ibuprofen 600-800 mg 3 ganger daglig	Naproxen 375-500 mg 2 ganger 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 % KI)	0,93 (0,76, 1,13)	0,86 (0,70, 1,04)	1,08 (0,89, 1,31)
Modifisert Intent-To-Treat-analyse (mITT, for behandling til og med måned 43)			
	Celekoksib 100-200 mg 2 ganger daglig	Ibuprofen 600-800 mg 3 ganger daglig	Naproxen 375-500 mg 2 ganger 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 % KI)	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 blir godt absorbert, og maksimal plasmakonsentrasjon nås etter ca. 2-3 timer. Dosering med mat (fettrik kost) forsinker absorpsjonen av celekoksib med ca. 1 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) for celekoksib den samme når celekoksib ble gitt i form av hel kapsel eller i form av kapselinnhold drysset på eplemos. Det var ingen signifikante 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 binder ikke fortrinnsvis til erytrocytter.

Biotransformasjon

Celekoksibmetabolismen medieres primært 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 farmakokinetisk studie 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 4 og 7 ganger så stor hos personer som var genotypet som CYP2C9*3/*3, sammenlignet 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 sammenlignet med normal metabolisering. 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 basert på tidligere historie/erfaring med andre CYP2C9-substrater, bør gis celekoksib med forsiktighet (ses 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 omtrent 100 % hos eldre kvinner (>65 år).

Sammenlignet med personer med normal leverfunksjon hadde pasienter med lett nedsatt leverfunksjon en gjennomsnittlig økning av $C_{\max}$ på 53 % og i AUC på 26 % for celekoksib. Tilsvarende verdier hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon var henholdsvis 41 % og 146 %. Den metabolske kapasiteten hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon var best korrelert til nivået 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. Celekoksib er kontraindisert ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Eliminasjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske sikkerhetsdata viste ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier med toksisitetstester med gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet, utover det som er beskrevet under punkt 4.4, 4.6 og 5.1.

Celekoksib gitt som oral dose ≥ 150 mg/kg/dag til kaniner (omtrent 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, samt forstermisdannelse slik som sammenvokste ribben, brystben samt misdannet brystben. En doseavhengig økning i diafragmabrokk ble observert når rotter ble gitt orale doser med celekoksib ≥ 30 mg/kg/dag (omtrent 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 resulterte eksponering for celekoksib under tidlig embryoutvikling i preimplantasjons- og postimplantasjonstap, og redusert overlevelse av embryo/foster.

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselinnhold

Laktosemonohydrat
Hydroksypropylcellulose, lavsubstituert
Krysspovidon type A
Povidon K29/32
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Kapselskall

Gelatin
Titandioksid E171
Svart jernoksid E 172 (kun for 200 mg kapsler)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning av PVC/PVDC/aluminium.

Pakninger med 10, 20, 30, 40, 50, 60 og 100 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

100 mg: 18-12303

200 mg: 18-12304

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14/05/2019

Dato for siste fornyelse: 20.03.2024

10. OPPDATERINGSDATO

15.12.2023