

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Celecoxib Sandoz 100 mg hårda kapslar
Celecoxib Sandoz 200 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Celecoxib Sandoz 100 mg kapslar, hårda:
En hård kapsel innehåller 100 mg celecoxib
Hjälpämne(n) med känd effekt: En hård kapsel innehåller 6,65 mg laktos (som laktosmonohydrat).

Celecoxib Sandoz 200 mg kapslar, hårda:
En hård kapsel innehåller 200 mg celecoxib
Hjälpämne(n) med känd effekt: En hård kapsel innehåller 13,3 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Celecoxib Sandoz 100 mg kapsel, hård
Kapsel (längd 17,7-18,3 mm): vit underdel och blå ovandel, innehållande vita till gulaktiga pellets.

Celecoxib Sandoz 200 mg kapsel, hård
Kapsel (längd 19,1-19,7 mm): vit underdel och orange ovandel, innehållande vita till gulaktiga pellets.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För vuxna för symtomatisk lindring vid behandling av:

- artros
- reumatoid artrit
- pelvospondylit

Beslutet att förskriva en selektiv cyklooxygenas-2 (COX-2)-hämmare ska baseras på en individuell bedömning av patientens samtliga riskfaktorer (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Eftersom de kardiovaskulära riskerna med celecoxib kan öka med dos och behandlingstid, bör kortast möjliga behandlingstid eftersträvas och lägsta effektiva dygnsdos användas. Patientens behov av symtomlindring och terapivaret bör utvärderas regelbundet, speciellt hos patienter med artros (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.8 och 5.1).

Artros

Vanlig rekommenderad dygnsdos är 200 mg en gång dagligen eller uppdelat på två doseringstillfällen. Hos vissa patienter som inte får tillräcklig symtomlindring kan en högre dos på 200 mg två gånger dagligen öka effekten. Om ingen ökad effekt uppnås efter två veckors behandling bör andra

behandlingsalternativ övervägas.

Reumatoid artrit

Initialt rekommenderad dygnsdos är 200 mg en gång dagligen eller uppdelat på två doseringstillfällen. Vid behov kan dosen senare ökas till 200 mg två gånger dagligen. Om ingen ökad effekt uppnås efter två veckors behandling bör andra behandlingsalternativ övervägas.

Pelvospondylit

Rekommenderad dygnsdos är 200 mg en gång dagligen eller uppdelat på två doseringstillfällen. Hos ett fåtal patienter som inte får tillräcklig symtomlindring kan en dos på 400 mg en gång dagligen eller uppdelat på två doseringstillfällen öka effekten. Om ingen ökad effekt uppnås efter två veckors behandling bör andra behandlingsalternativ övervägas.

Maximal rekommenderad dygnsdos är 400 mg för alla indikationer.

Särskilda populationer

Äldre (>65 år)

Liksom hos yngre vuxna bör behandlingen påbörjas med 200 mg/dygn. Vid behov kan dosen senare ökas till 200 mg två gånger dagligen. Särskild försiktighet bör iaktas vid behandling av äldre patienter som väger mindre än 50 kg (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Celecoxib är inte avsett för användning till barn.

Långsamma CYP2C9-metaboliserare

Celecoxib ska användas med försiktighet till patienter som är eller misstänks vara långsamma CYP2C9-metaboliserare baserat på genotypning eller anamnes/tidigare erfarenhet av andra CYP2C9-substrat eftersom risken för dosberoende biverkningar är ökad. Överväg att sänka dosen till halva den lägsta rekommenderade dosen (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Behandling bör påbörjas med halva den rekommenderade dosen hos patienter med konstaterad måttligt nedsatt leverfunktion med serumalbumin 25-35 g/l. Erfarenheten är begränsad till patienter med cirros (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Erfarenhet med celecoxib hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion är begränsad och därför bör dessa patienter behandlas med försiktighet (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

Oral användning

Celecoxib Sandoz kan tas med eller utan föda.

För patienter som har svårt att svälja kapslar kan innehållet i en kapsel strös på äppelmos, risvälling, yoghurt eller mosad banan. Detta görs genom att allt innehåll i kapseln omsorgsfullt töms i en struken tesked kall eller rumstempererad äppelmos, risvälling, yoghurt eller mosad banan och intas omedelbart med ett glas vatten.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Känd överkänslighet mot sulfonamider.
- Patienter med aktivt ulcus eller gastrointestinal blödning.
- Patienter som har haft astma, akut rinit, näspolyper, angioneurotiskt ödem, urtikaria eller annan typ av allergisk reaktion vid intag av acetylsalicylsyra eller andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat), inklusive cyklooxygenas-2

- (COX-2)-hämmare.
- Graviditet och fertila kvinnor om inte en effektiv preventivmetod används (se avsnitt 4.6). Celecoxib har orsakat missbildningar hos två djurslag som studerats (se avsnitt 4.6 och 5.3). Den potentiella risken för människa vid graviditet är okänd, men en risk kan inte uteslutas.
- Amning (se avsnitt 4.6 och 5.3).
- Gravt nedsatt leverfunktion (serumalbumin < 25 g/l eller Child-Pugh-skala ≥ 10).
- Patienter med beräknat kreatininclearance < 30 ml/min.
- Inflammatorisk tarmsjukdom.
- Kronisk hjärtsvikt (NYHA II-IV).
- Etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer kärlsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom.

4.4 Varningar och försiktighet

Gastrointestinala effekter

Övre och nedre gastrointestinala komplikationer (perforationer, ulcus eller blödningar [PUB]), vissa med dödlig utgång, har förekommit hos patienter som behandlats med celecoxib. Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med stor risk att utveckla gastrointestinala komplikationer av NSAID-preparat: äldre, patienter som samtidigt använder andra NSAID-preparat eller trombocyttaggregationshämmande läkemedel (t.ex. acetylsalicylsyra) eller glukokortikoider, patienter som använder alkohol och patienter med gastrointestinala sjukdomar såsom ulcerationer och gastrointestinal blödning i anamnesen.

Risken för gastrointestinala biverkningar (gastrointestinala ulcerationer eller andra gastrointestinala komplikationer) ökar ytterligare när celecoxib tas tillsammans med acetylsalicylsyra (även vid låga doser).

Kliniska långtidsstudier har inte visat någon signifikant skillnad i gastrointestinal säkerhet mellan selektiva COX-2-hämmare + acetylsalicylsyra jämfört med NSAID + acetylsalicylsyra (se avsnitt 5.1).

Samtidig användning av NSAID-preparat

Samtidig användning av celecoxib och ett NSAID-preparat (ej acetylsalicylsyra) ska undvikas.

Kardiovaskulära effekter

Ett ökat antal allvarliga kardiovaskulära händelser, främst hjärtinfarkt, sågs i en placebokontrollerad långtidsstudie på patienter med sporadiska adenomatösa polyper. Patienterna behandlades med celecoxib 200 mg två gånger/dygn eller 400 mg två gånger/dygn, jämfört med placebo (se avsnitt 5.1).

Eftersom de kardiovaskulära riskerna med celecoxib kan öka med dos och behandlingstid, bör kortast möjliga behandlingstid eftersträvas och lägsta effektiva dygnsdos användas. NSAID, inklusive selektiva COX-2 hämmare, har vid långtidsanvändning förknippats med ökad risk för kardiovaskulära och trombotiska händelser. Den exakta risknivån vid en enkeldos har inte fastställts, inte heller den exakta behandlingens längden som kan ge en ökad risk.

Patientens behov av symtomlindring och terapivaret bör utvärderas regelbundet, speciellt hos patienter med artros (se avsnitt 4.2, 4.3, 4.8 och 5.1).

Patienter med betydande riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) bör endast behandlas med celecoxib efter noggrant övervägande (se avsnitt 5.1).

Selektiva COX-2-hämmare kan inte ersätta acetylsalicylsyra som profylax mot kardiovaskulära tromboemboliska sjukdomar eftersom de saknar trombocyttaggregationshämmande effekt. Trombocyttaggregationshämmande behandling ska därför inte avbrytas (se avsnitt 5.1).

Vätskretention och ödem

I likhet med andra läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen har vätskeretention och ödem observerats hos patienter som tagit celecoxib. Därför bör celecoxib användas med försiktighet till patienter med hjärtsvikt, vänsterkammardysfunktion eller hypertoni i anamnesen eller till patienter

med ödem av annan orsak eftersom prostaglandinhämning kan resultera i försämrad njurfunktion och vätskeretention. Försiktighet krävs också hos patienter som behandlas med diuretika eller som löper risk för hypovolemi.

Hypertoni

Liksom alla NSAID-preparat kan celecoxib utlösa hypertoni eller förvärra befintlig hypertoni, vilket i båda fallen kan bidra till den ökade incidensen av kardiovaskulära händelser. Blodtrycket ska därför kontrolleras noga i samband med insättning av behandling med celecoxib och under hela behandlingsperioden.

Effekter på lever och njurar

Nedsatt njur- eller leverfunktion och speciellt nedsatt hjärtfunktion är vanligare hos äldre. Lämpliga medicinska kontroller bör därför utföras.

NSAID-preparat, inklusive celecoxib, kan orsaka njurskada. Kliniska studier med celecoxib har visat njurpåverkan liknande den som iakttagits med jämförda NSAID-preparat. Patienter med störst risk för njurskada är de med försämrad njurfunktion, hjärtsvikt, leverdysfunktion, de som tar diuretika, hämmare av angiotensinkonverterande enzym (ACE-hämmare), angiotensin II-receptorantagonister samt äldre (se avsnitt 4.5). Dessa patienter ska kontrolleras noggrant under behandling med celecoxib.

Några fall av allvarliga leverreaktioner, inklusive fulminant hepatit (vissa med dödlig utgång), levernekros och leversvikt (vissa med fatal utgång eller som krävt levertransplantation) har rapporterats i samband med behandling med celecoxib. I de fall där tiden till symtomdebut rapporterades, sågs de flesta allvarliga leverreaktionerna inom en månad från påbörjad behandling med celecoxib (se avsnitt 4.8).

Om patientens tillstånd försämras under pågående behandling med avseende på ovan nämnda organsystemfunktioner, ska lämpliga åtgärder vidtas och avbrytande av behandling med celecoxib bör övervägas.

CYP2D6-hämning

Celecoxib hämmar CYP2D6. Även om det inte är en stark hämmare av detta enzym kan dosreduktion vara nödvändig för individuellt dositerade läkemedel som metaboliseras av CYP2D6 (se avsnitt 4.5).

Långsamma CYP2C9-metaboliserare

Patienter som man vet är långsamma metaboliserare av CYP2C9 bör behandlas med försiktighet (se avsnitt 5.2).

Hudreaktioner och systemiska överkänslighetsreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, varav vissa dödliga, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har i mycket sällsynta fall rapporterats i samband med användning av celecoxib (se avsnitt 4.8). Risken för dessa reaktioner förefaller vara störst i början av behandlingen. Reaktionerna debuterar i de flesta fall under den första behandlingsmånaden. Allvarliga överkänslighetsreaktioner (inkluderande anafylaxi, angioödem och läkemedelsutlösta utslag med eosinofili och systemiska symtom [DRESS, eller överkänslighetssyndrom]) har rapporterats hos patienter som behandlats med celecoxib (se avsnitt 4.8). Patienter som tidigare uppvisat sulfonamidallergi eller annan läkemedelsallergi kan löpa större risk att drabbas av allvarliga hudreaktioner eller överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.3). Behandling med celecoxib bör avbrytas vid första uppkomst av hudutslag, slemhinneskada eller något annat tecken på överkänslighet.

Allmänt

Celecoxib kan dölja feber och andra tecken på inflammation.

Användning med orala antikoagulantia

Allvarliga blödningar, en del fatala, har rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats med warfarin. Förlängd protrombintid (INR) har rapporterats vid samtidig behandling. Därför ska denna övervakas noga hos patienter som får warfarin/orala antikoagulantia av kumarintyp, särskilt när

behandling med celecoxib påbörjas eller dosen av celecoxib ändras (se avsnitt 4.5). Samtidig användning av NSAID och antikoagulantia kan öka blödningsrisken. Försiktighet ska iaktas när celecoxib kombineras med warfarin eller andra orala antikoagulantia, inklusive nya antikoagulantia (t.ex. apixaban, dabigatran och rivaroxaban).

Hjälpämnen

Celecoxib Sandoz 100 mg och 200 mg kapslar innehåller laktos (se avsnitt 2). Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Antikoagulantia

Koagulationsparametrar bör kontrolleras hos patienter som behandlas med warfarin eller andra antikoagulantia, särskilt de första dagarna efter insättandet eller vid förändrad dosering av celecoxib, eftersom dessa patienter löper ökad risk för blödningskomplikationer. Patienter som tar orala antikoagulantia ska därför kontrolleras noga med avseende på protrombintid, INR, särskilt de första dagarna efter insättandet eller vid förändrad dosering av celecoxib (se avsnitt 4.4).

Blödningshändelser, vissa med dödlig utgång, har rapporterats i samband med en ökning av protrombintiden, framför allt hos äldre patienter som fått celecoxib samtidigt med warfarin.

NSAID-preparat eller glukokortikoider

Samtidig användning av celecoxib och NSAID-preparat (ej acetylsalicylsyra) eller glukokortikoider kan öka risken för övre och nedre gastrointestinala komplikationer (se avsnitt 4.4).

Antihypertensiva läkemedel

NSAID-preparat kan reducera effekten av antihypertensiva läkemedel, inklusive ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister, diuretika och betablockerare. Risken för akut njurinsufficiens som vanligtvis är reversibel, kan öka hos en del patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrerade patienter, patienter som står på diuretika eller äldre) när ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister och/eller diuretika kombineras med NSAID-preparat, inklusive celecoxib (se avsnitt 4.4). Kombinationen bör därför användas med försiktighet, särskilt till äldre. Patienten bör vara tillräckligt hydrerad och kontroll av njurfunktionen bör övervägas efter påbörjad samtidig behandling, samt regelbundet därefter.

I en klinisk prövning under 28 dagar på patienter med lisinoprilkontrollerad hypertoni (grad 1 samt grad 2), resulterade administrering av celecoxib 200 mg två gånger dagligen inte i någon klinisk signifikant ökning av dygnsmedelvärdet av det systoliska eller det diastoliska blodtrycket, jämfört med placebo under en 24 timmars ambulatorisk blodtrycksmonitorering. Av patienterna som behandlades med celecoxib 200 mg två gånger dagligen ansågs 48 % inte svara på behandlingen med lisinopril vid det avslutande besöket för studien (definierat som antingen diastoliskt blodtryck >90 mmHg mätt med manschett eller diastolisk blodtrycksökning >10 % jämfört med blodtryck vid baslinjen mätt med manschett), jämfört med 27 % av patienterna behandlade med placebo. Denna skillnad var statistiskt signifikant.

Ciklosporin och takrolimus

Samtidig administrering av NSAID-preparat och ciklosporin eller takrolimus kan eventuellt öka den nefrotoxiska effekten av ciklosporin och takrolimus. Njurfunktionen bör övervakas när celecoxib och något av dessa läkemedel kombineras.

Acetylsalicylsyra

Celecoxib kan användas tillsammans med låg dos acetylsalicylsyra men är inget substitut för acetylsalicylsyra som hjärt-kärlprofylax. Liksom för andra NSAID-preparat visar studier en ökad risk för gastrointestinala sår eller andra gastrointestinala komplikationer vid samtidig behandling med acetylsalicylsyra i lågdos jämfört med behandling med enbart celecoxib (se avsnitt 5.1).

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av celecoxib på andra läkemedel

CYP2D6-hämning

Celecoxib hämmar CYP2D6. Plasmakoncentrationerna av aktiva substanser som är substrat för detta enzym kan öka vid samtidig användning av celecoxib. Exempel på aktiva substanser som metaboliseras av CYP2D6 är antidepressiva (tricykliska medel och SSRI-preparat), neuroleptika, antiarytmika etc. Dosen av individuellt dositerade CYP2D6-substrat kan behöva reduceras när behandling med celecoxib påbörjas, eller ökas om behandling med celecoxib avslutas.

Samtidig administrering av celecoxib 200 mg två gånger dagligen resulterade i 2,6-faldiga och 1,5-faldiga öknings av plasmakoncentrationerna av dextrometorfan respektive metoprolol (CYP2D6-substrat). Dessa öknings beror på celecoxibs hämmande effekt på metabolismen av CYP2D6-substrat.

CYP2C19-hämning

In vitro-studier har visat en viss förmåga hos celecoxib att hämma CYP2C19-katalyserad metabolism. Den kliniska relevansen av detta *in vitro*-fynd är inte känd. Exempel på aktiva substanser som metaboliseras av CYP2C19 är diazepam, citalopram och imipramin.

Metotrexat

Hos patienter med reumatoid artrit har celecoxib ingen statistiskt signifikant effekt på farmakokinetiken (plasma- eller njurclearance) för metotrexat (i reumatologiska doser). Emellertid bör adekvat övervakning övervägas beträffande metotrexatrelaterad toxicitet vid kombination av dessa två aktiva substanser.

Litium

Samtidig administrering med celecoxib 200 mg två gånger dagligen och litium 450 mg två gånger dagligen till friska frivilliga, resulterade i en genomsnittlig ökning av C_{max} på 16 % och area under kurvan (AUC) på 18 % för litium. Patienter som behandlas med litium bör därför kontrolleras noggrant vid insättande eller utsättande av celecoxib.

Orala preventivmedel

Resultat från en interaktionsstudie visar att celecoxib saknar kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken av orala preventivmedel (1 mg noretisteron/35 mikrogram etinylestradiol).

Glibenklamid/tolbutamid

Celecoxib har ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken av tolbutamid (CYP2C9-substrat) eller glibenklamid.

Effekter av andra läkemedel på celecoxib

Långsamma CYP2C9-metaboliserare

Hos individer som är långsamma CYP2C9-metaboliserare och som uppvisar ökad systemisk exponering av celecoxib kan samtidig administrering av CYP2C9-hämmare som flukonazol leda till ytterligare ökad exponering av celecoxib. Sådana kombinationer ska undvikas hos kända långsamma CYP2C9-metaboliserare (se avsnitt 4.2 och 5.2).

CYP2C9-hämmare och -inducerare

Eftersom celecoxib i huvudsak metaboliseras via CYP2C9 bör halva den rekommenderade dosen användas till patienter som behandlas med flukonazol. Samtidig användning av celecoxib 200 mg som

en engångsdos och 200 mg en gång dagligen av flukonazol, en potent CYP2C9-hämmare, resulterade i en genomsnittlig ökning av celecoxibs C_{max} med 60 % och AUC med 130 %. Samtidig användning av CYP2C9-inducerare såsom rifampicin, karbamazepin eller barbiturater kan reducera plasmakoncentrationen av celecoxib.

Ketokonazol och antacida

Ketokonazol eller antacida har inte setts påverka farmakokinetiken för celecoxib.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier (råtta och kanin) har visat reproduktionstoxikologiska effekter, inklusive missbildningar (se avsnitt 4.3 och 5.3). Hämmning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten negativt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för spontan abort efter användning av prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den potentiella risken för människa är okänd, men en risk kan inte uteslutas. I likhet med andra läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen kan celecoxib hämma uteruskontraktioner och orsaka för tidig slutning av ductus arteriosus under den sista trimestern. Celecoxib är kontraindicerat vid graviditet och till kvinnor som kan bli gravida (se avsnitt 4.3 och 4.4). Om en kvinna blir gravid under behandling ska celecoxib sättas ut.

NSAID inklusive celecoxib som används under andra eller tredje trimestern av graviditeten kan orsaka nedsatt njurfunktion hos foster, vilket kan resultera i en minskning av fostervattensvolymen eller oligohydramnios i svåra fall. Sådana effekter kan uppstå strax efter behandlingsstart och är vanligen reversibla.

Amning

Celecoxib utsöndras i mjölken hos digivande råttor i koncentrationer motsvarande de i plasma. Administrering av celecoxib till ett begränsat antal ammande kvinnor har påvisat en mycket låg överföring av celecoxib till bröstmjolk. Celecoxib är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Baserat på verkningsmekanismen kan användningen av NSAID-preparat, inklusive celecoxib, fördröja eller förhindra bristning av äggblåsorna, vilket har förknippats med övergående infertilitet hos vissa kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som upplever yrsel, svindel eller dåsighet under behandling med celecoxib bör avstå från att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är listade enligt systemorganklass och efter frekvens i **tabell 1**, och återspeglar data från följande källor:

- Biverkningar rapporterade av patienter med artros och av patienter med reumatoid artrit med en incidens över 0,01 % och med en högre incidens än biverkningar rapporterade för placebo i 12 studier med placebo och/eller med aktiv kontroll i upp till 12 veckor med dagliga celecoxibdoser från 100 mg till 800 mg. I ytterligare studier med icke-selektiva NSAID-preparat som jämförelse har cirka 7 400 patienter med artrit behandlats med celecoxib i dagliga doser upp till 800 mg varav cirka 2 300 patienter har behandlats under 1 år eller längre. Biverkningarna som observerats med celecoxib i dessa ytterligare studier överensstämde med biverkningarna hos patienter med artros och reumatoid artrit listade i tabell 1.
- Biverkningar som rapporterats med en högre incidens än placebo hos patienter behandlade med celecoxib 400 mg dagligen i långtidsstudier på polypprevention i upp till 3 år (de kliniska

prövningarna Adenoma Prevention with Celecoxib [APC] och Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps [PreSAP], se avsnitt 5.1 Kardiovaskulär säkerhet – långtidsstudier på patienter med sporadiska adenomatösa polyper).

- Biverkningar som spontanrapporterats efter godkännande för försäljning under en period när uppskattningsvis >70 miljoner patienter behandlats med celecoxib (varierande doser, behandlingstid och indikationer). Även om dessa identifierades som reaktioner i rapporter efter godkännande för försäljning, användes studiedata för att uppskatta frekvenser. Frekvenser är baserade på en kumulativ metaanalys med pooling av studier av exponering av 38 102 patienter.

Tabell 1. Biverkningar i kliniska prövningar med celecoxib och uppföljningserfarenheter (enligt MedDRA:s terminologi)^{1,2}

Organ-system	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		Sinuset, övre luftvägsinfektion, faryngit, urinvägsinfektion				
Blodet och lymf-systemet			Anemi	Leukopeni, trombocytopeni	Pancytopeni ⁴	
Immun-systemet		Överkänslighet			Anafylaktisk chock ⁴ , anafylaktisk reaktion ⁴	
Metabolism och nutrition			Hyperkalemi			
Psykiska störningar		Sömnlöshet	Ångest, depression, trötthet	Förvirringstillstånd, hallucinationer ⁴		
Centrala och perifera nerv-systemet		Yrsel, hypertoni, huvudvärk ⁴	Cerebral infarkt ¹ , parestesi, sömnhet	Ataxi, dysgeusi	Intrakraniell blödning (inklusive fatal intrakraniell blödning) ⁴ , aseptisk meningit ⁴ , epilepsi (inklusive förvärrad epilepsi) ⁴ , ageusi ⁴ , anosmi ⁴	

Organ-system	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Ögon			Dimsyn, konjunktivit ⁴	Ögonblödning ⁴	Retinal arteriell ocklusion ⁴ , retinal venös ocklusion ⁴	
Öron och balansorgan			Tinnitus, Hörselnedsättning ¹			
Hjärtat		Hjärtinfarkt ¹	Hjärtsvikt, hjärtklappning, takykardi	Arytmi ⁴		
Blodkärl	Hypertoni ¹ (inklusive försämrad hypertoni)			Lungemboli ⁴ , blodvallning ⁴	Vaskulit ⁴	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Rinit, hosta, dyspné ¹	Bronkospasm ⁴	Pneumonit ⁴		
Mag-tarmkanalen		Illamående ⁴ , buksmärtor, diarré, dyspepsi, flatulens, kräkningar ¹ , dysfagi ¹	Förstoppning, gastrit, stomatit, gastro-intestinal inflammation (inklusive förvärring av gastro-intestinal inflammation), rapning	Gastro-intestinal blödning ⁴ , duodenalsår, ventrikelsår, esofagussår, tarmsår och tjocktarmssår, intestinal perforation, esofagit, melena, pankreatit, kolit ⁴		

Organ-system	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Lever och gallvägar			Onormal leverfunktion, förhöjning av leverenzymmer (inklusive ökning av ASAT och ALAT)	Hepatit ⁴	Leversvikt ⁴ (i vissa fall med dödlig utgång eller som krävt levertransplantation), fulminant hepatit ⁴ (i vissa fall med dödlig utgång), levernekros ⁴ , kolestas ⁴ , kolestatisk hepatit ⁴ , gulsot ⁴	
Hud och subkutan vävnad		Utslag, klåda (inklusive generaliserad klåda)	Urtikaria, ekkymos ⁴	Angioödem ⁴ , alopeci, fotosensitivitet	Exfoliativ dermatit ⁴ , erythema multiforme ⁴ , Stevens-Johnsons syndrom ⁴ , toxisk epidermal nekrolys ⁴ , läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) ⁴ , akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) ⁴ , bullös dermatit ⁴	
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Artralgi ⁴	Muskel-spasmer (benkramper)		Myosit ⁴	

Organ-system	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Njurar och urinvägar			Ökat kreatinin i blodet, ökat urea i blodet	Akut njursvikt ⁴ , hyponatremi ⁴	Tubulo-interstitiell nefrit ⁴ , nefrotiskt syndrom ⁴ , glomerulonefrit med minimal förändring ⁴	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Menstruationsstörning ⁴		Kvinnlig infertilitet (minskad fertilitet hos kvinnor) ³
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Influensalik sjukdom, perifert ödem/vätske-retention	Ödem i ansiktet bröstsmärta ⁴			
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Skada (skada vid olycksfall)				
	<p>¹ Biverkningar som inträffade i polyppreventionsstudierna, hos patienter behandlade med celecoxib 400 mg dagligen i två kliniska prövningar under upp till 3 år (de kliniska prövningarna APC och PreSAP). Biverkningarna som listas ovan för polyppreventionsstudierna är endast de som tidigare noterats i undersökning efter godkännande för försäljning, eller som har inträffat mer frekvent än i de kliniska prövningarna för artrit.</p> <p>² Dessutom inträffade följande <i>tidigare okända</i> biverkningar i polyppreventionsstudierna, hos patienter behandlade med celecoxib 400 mg dagligen i två kliniska prövningar under upp till 3 år (de kliniska prövningarna APC and PreSAP): Vanliga: kärlekskramp, tjocktarmsbesvär, njursten, förhöjt blodkreatinin, benign prostatahyperplasi, viktökning. Mindre vanliga: Helicobacterinfektion, herpes zoster, erysipelas, bronkopneumoni, labyrinthit, gingivit, lipom, fläckar i synfältet, konjunktival blödning, djup ventrombos, dysfoni, hemorrojder, frekventa tarmtömningar, munsår, allergisk dermatit, ganglion, nokturi, vaginalblödning, ömhet i bröstet, underbensfraktur, ökning av natrium i blodet.</p> <p>³ Kvinnor som hade för avsikt att bli gravida uteslöts från alla prövningar och därför var det inte rimligt att använda prövningsdatabasen för frekvens av denna biverkning.</p> <p>⁴ Frekvenser är baserade på en kumulativ metaanalys med pooling av studier motsvarande exponering av 38 102 patienter.</p>					

I slutliga data (bedömda som slutliga) från prövningarna APC och PreSAP på patienter behandlade med celecoxib 400 mg dagligen under upp till 3 år (poolade data från båda studierna; se avsnitt 5.1 för

resultat från de enskilda prövningarna) var den högre frekvensen jämfört med placebo för hjärtinfarkt 7,6 händelser per 1 000 patienter (mindre vanliga). Ingen högre frekvens sågs för stroke (typer inte differentierade) jämfört med placebo.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns ingen klinisk erfarenhet av överdosering. Engångsdoser på upp till 1 200 mg och upprepade doser på upp till 1 200 mg två gånger dagligen har administrerats till friska försökspersoner under nio dagar utan kliniskt signifikanta biverkningar. I händelse av misstänkt överdos ska lämplig symtomatisk behandling ges, t.ex. genom magsköljning, klinisk övervakning och, om nödvändigt, insättande av symtomatisk behandling. Dialys är sannolikt inte en effektiv metod för eliminering av celecoxib p.g.a. hög proteinbindning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska läkemedel, NSAID, coxiber. ATC-kod: M01AH01

Verkningsmekanism

Celecoxib är en oral, selektiv cyklooxygenas-2-(COX-2)-hämmare inom det kliniska dosintervallet (200-400 mg dagligen). Ingen statistiskt signifikant hämning av COX-1 (utvärderat som *ex vivo*-hämning av bildning av tromboxan B₂(TxB₂)) har observerats i detta doseringsintervall hos friska frivilliga.

Farmakodynamiska effekter

Cyklooxygenas svarar för bildningen av prostaglandiner. Två isoformer, COX-1 och COX-2, har identifierats. COX-2 är den isoform av enzymet som induceras via proinflammatoriska stimuli och antas vara primärt involverad i bildningen av prostanoider som framkallar smärta, inflammation och feber. COX-2 är också involverat i ovulation, implantation och slutning av ductus arteriosus, reglering av njurfunktion och CNS-funktioner (feberinduktion, smärtupplevelse och kognitiv funktion). Det kan också ha en roll vid utläkning av ulcus. COX-2 har påvisats i vävnad runt magsår hos människa men dess relevans vid utläkning av ulcus har inte fastställts.

Skillnaden i trombocytaggregationshämmande effekt mellan vissa COX-1-hämmande NSAID-preparat och selektiva COX-2-hämmare kan vara av klinisk signifikans hos patienter med risk för tromboemboliska reaktioner. Selektiva COX-2-hämmare minskar bildning av systemiskt (och därmed möjligen endotelialt) prostacyclin utan att påverka trombocyt-tromboxan.

Celecoxib är en diarylsubstituerad pyrazol, som kemiskt liknar andra icke-arylamino-sulfonamider (t.ex. tiazider, furosemid) men skiljer sig från arylaminsulfonamider (t.ex. sulfametoxazol och andra sulfonamidantibiotika).

En dosberoende effekt på TxB₂-bildning har observerats efter höga doser av celecoxib. I små flerdosstudier på friska frivilliga med 600 mg två gånger dagligen (tre gånger den högsta

rekommenderade dosen) hade celecoxib dock ingen effekt på trombocyttaggregation eller blödningstid jämfört med placebo.

Klinisk effekt och säkerhet

Ett flertal kliniska studier har utförts vilka visar effekt och säkerhet vid artros, reumatoid artrit och pelvospondylit. Celecoxib har utvärderats avseende behandling av inflammation och smärta vid artros i knä och höft hos ungefär 4 200 patienter i studier med placebo och aktiv kontroll med upp till 12 veckors duration. Celecoxib utvärderades också avseende behandling av inflammation och smärta vid reumatoid artrit hos ungefär 2 100 patienter i studier med placebo och aktiv kontroll med upp till 24 veckors duration. Celecoxib gav smärtlindring inom 24 timmar med en dygnsdos på 200-400 mg Celecoxib utvärderades avseende symtomatisk behandling av pelvospondylit hos 896 patienter i studier med placebo och aktiv kontroll med upp till 12 veckors duration. I dessa studier demonstrerades en signifikant förbättring avseende smärta, total sjukdomsaktivitet och funktion vid pelvospondylit vid celecoxibdoser på 100 mg två gånger dagligen, 200 mg en gång dagligen, 200 mg två gånger dagligen samt 400 mg en gång dagligen.

Fem randomiserade, dubbelblinda, kontrollerade studier har utförts inkluderande schemalagda endoskopier av övre gastrointestinkanalen på ungefär 4 500 patienter utan initiala ulcus (doser av celecoxib 50-400 mg två gånger dagligen). I endoskopistudier med 12 veckors duration associerades celecoxib (100-800 mg dagligen) med en signifikant lägre risk för gastroduodenala sår jämfört med naproxen (1 000 mg dagligen) och ibuprofen (2 400 mg dagligen). I jämförelse med diklofenak (150 mg dagligen) kunde inte en statistiskt signifikant skillnad visas. I två av 12-veckorsstudierna var andelen patienter med endoskopiverifierade gastroduodenala ulcus inte signifikant olika mellan placebo, celecoxib 200 mg två gånger dagligen och 400 mg två gånger dagligen.

I en prospektiv säkerhetsstudie under lång tid (6 till 15 månaders duration, CLASS-studien) fick 5 800 patienter med artros och 2 200 patienter med reumatoid artrit celecoxib 400 mg två gånger dagligen (4 gånger högre respektive dubbelt så hög dos som rekommenderad dos vid artros respektive reumatoid artrit), ibuprofen 800 mg tre gånger dagligen eller diklofenak 75 mg två gånger dagligen (båda vid terapeutiska doser). 22 % av de inkluderade patienterna använde samtidigt acetylsalicylsyra i lågdos (≤ 325 mg dagligen), främst som hjärt-kärlprofylax. Celecoxib skilde sig inte signifikant från varken ibuprofen eller diklofenak var för sig med avseende på primär endpoint, komplicerat ulcus (definierat som gastrointestinal blödning, perforation eller obstruktion). Inte heller i den kombinerade NSAID-gruppen sågs någon statistiskt signifikant skillnad avseende komplicerat ulcus (relativ risk 0,77, 95 % KI 0,41-1,46, baserat på hela studiens duration). Avseende kombinerad endpoint, komplicerat och symtomatiskt ulcus, var incidensen signifikant lägre för celecoxibgruppen jämfört med NSAID-gruppen (relativ risk 0,66, 95 % KI 0,45-0,97), men inte vid jämförelse mellan celecoxib och diklofenak. De patienter som stod på celecoxib och samtidigt acetylsalicylsyra i lågdos hade 4 gånger högre frekvens av komplicerat ulcus jämfört med de som stod på enbart celecoxib. Incidensen av kliniskt signifikant sänkning av hemoglobin (>2 g/dl), bekräftat vid upprepade tester, var signifikant lägre hos patienter på celecoxib jämfört med NSAID-gruppen (relativ risk 0,29, 95 % KI 0,17-0,48). Den signifikant lägre incidensen av denna sänkning vid celecoxibbehandling var oberoende av användning av acetylsalicylsyra.

I en prospektiv randomiserad säkerhetsstudie med 24-veckors duration hos patienter ≥ 60 år eller som tidigare haft gastroduodenala sår (användare av acetylsalicylsyra uteslutna) var andelen patienter med hemoglobinsänkning (≥ 2 g/dl) och/eller hematokritsänkning (≥ 10 %) av definierat eller antaget GI-ursprung lägre bland de patienter som behandlades med celecoxib 200 mg två gånger dagligen (N=2 238) än bland de patienter som behandlades med diklofenak SR 75 mg två gånger dagligen plus omeprazol 20 mg en gång dagligen (N=2 246) (0,2 % jämfört med 1,1 % för definierat GI-ursprung, $p=0,004$; 0,4 % jämfört med 2,4 % för antaget GI-ursprung, $p=0,0001$). Andelen kliniskt manifesterade GI-komplikationer såsom perforationer, obstruktioner eller blödning var väldigt låga och inga skillnader sågs mellan behandlingsgrupperna (4-5 per grupp)

Kardiovaskulär säkerhet – långtidsstudier på patienter med sporadiska adenomatösa polyper

Två studier på patienter med sporadiska adenomatösa polyper utfördes med celecoxib; de kliniska prövningarna APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) och PreSAP (Prevention of Spontaneous

Adenomatous Polyps). Under 3 års behandling i den kliniska prövningen APC sågs en dosrelaterad ökning av kombinerad endpoint, som kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, eller stroke (fastställd), med celecoxib jämfört med placebo. Den kliniska prövningen PreSAP visade ingen statistiskt signifikant ökad risk för samma kombinerade endpoint.

Den relativa risken jämfört med placebo för kombinerad endpoint (fastställd), som kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke var 3,4 (95 % CI 1,4-8,5), med celecoxib 400 mg två gånger dagligen och 2,8 % (95 % CI 1,1-7,2) med celecoxib 200 mg två gånger dagligen i den kliniska prövningen APC. Kumulativ frekvens för denna kombinerade endpoint över 3 år var 3,0 % (20/671 patienter) respektive 2,5 % (17/685 patienter), jämfört med 0,9 % (6/679 patienter) för placebo. Ökningen för båda grupperna med celecoxibdoser jämfört med placebo var till största delen orsakad av ökad incidens av hjärtinfarkt.

I den kliniska prövningen PreSAP var den relativa risken jämfört med placebo för samma kombinerade endpoint (fastställd) 1,2 (95 % KI 0,6-2,4) med celecoxib 400 mg en gång dagligen jämfört med placebo. Kumulativ frekvens för denna kombinerade endpoint över 3 år var 2,3 % (21/933 patienter) respektive 1,9 % (12/628 patienter). Incidensen för hjärtinfarkt (fastställd) var 1,0 % (9/933 patienter) med celecoxib 400 mg en gång dagligen och 0,6 % (4/628 patienter) med placebo.

Data från en tredje långtidsstudie, ADAPT (the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), visade ingen signifikant ökad kardiovaskulär risk med celecoxib 200 mg två gånger dagligen jämfört med placebo. Relativ risk jämfört med placebo för en liknande kombinerad endpoint (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke) var 1,14 (95 % KI 0,61-2,12) med celecoxib 200 mg två gånger dagligen. Incidensen för hjärtinfarkt var 1,1 % (8/717 patienter) med celecoxib 200 mg två gånger dagligen och 1,2 % (13/1 070 patienter) med placebo.

Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen (PRECISION)

PRECISION-studien var en dubbelblind studie med avseende på kardiovaskulär säkerhet hos patienter med artros eller reumatoid artrit som hade hög risk för kardiovaskulär sjukdom, där man jämförde celecoxib (200–400 mg dagligen) med naproxen (750–1 000 mg dagligen) och ibuprofen (1 800–2 400 mg dagligen). Det primära effektmåttet, Antiplatelet Trialists Collaboration (APTC), var en sammansättning av kardiovaskulär död (även hemorragisk död), icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke som verifierades vid en oberoende bedömning. Studien planerades med 80 % styrka för att utvärdera non-inferiority. Samtliga patienter ordinerades öppen behandling med esomeprazol (20–40 mg) för att skydda magsäcken. Patienter som tog acetylsalicylsyra i låga doser fick fortsätta med behandlingen. Vid baseline tog nästan hälften av patienterna acetylsalicylsyra. Sekundära och tertiära effektmått inkluderade kardiovaskulära, gastrointestinala och renala utfall. Genomsnittsdosen som gavs var 209±37 mg/dag för celecoxib, 2045±246 för ibuprofen och 852±103 för naproxen.

För det primära effektmåttet uppfyllde celecoxib, jämfört med naproxen eller ibuprofen, samtliga förspecificerade krav för non-inferiority, se tabell 2.

Andra sekundära och tertiära effektmått som verifierades oberoende var kardiovaskulära, gastrointestinala och renala utfall. Dessutom utfördes en 4-månaders delstudie av de tre läkemedlens effekt på blodtrycket med ambulatorisk mätning.

Tabell 2. Primär analys av det verifierade sammansatta effektmåttet APTC

Intent-To-Treat analys (ITT, till och med månad 30)			
	Celecoxib 100-200 mg bid	Ibuprofen 600-800 mg tid	Naproxen 375-500 mg bid
N	8 072	8 040	7 969
Deltagare med händelser	188 (2,3 %)	218 (2,7 %)	201 (2,5 %)
Parvis jämförelse	Celecoxib vs. naproxen	Celecoxib vs. ibuprofen	Ibuprofen vs. naproxen
HR (95 % CI)	0,93 (0,76; 1,13)	0,86 (0,70; 1,04)	1,08 (0,89; 1,31)
Modifierad Intent-To-Treat analys (mITT, på behandling till och med månad 43)			
	Celecoxib 100-200 mg bid	Ibuprofen 600-800 mg tid	Naproxen 375-500 mg bid
N	8 030	7 990	7 933
Deltagare med händelser	134 (1,7 %)	155 (1,9 %)	144 (1,8 %)
Parvis jämförelse	Celecoxib vs. naproxen	Celecoxib vs. ibuprofen	Ibuprofen vs. naproxen
HR (95 % CI)	0,90 (0,72; 1,14)	0,81 (0,64; 1,02)	1,12 (0,889; 1,40)

Överlag var resultaten numerärt lika för sekundära och tertiära endpoints i celecoxib-gruppen och de jämförande grupperna. Sammantaget fanns inga oväntade säkerhetsfynd.

Sammanfattningsvis visar PRECISION-studien att celecoxib i lägsta godkända dosen 100 mg 2 gånger dagligen är non-inferior med avseende på kardiovaskulära biverkningar, jämfört med ibuprofen i dosintervallet 600 mg-800 mg 3 gånger dagligen eller naproxen i dosintervallet 375 mg-500 mg 2 gånger dagligen. De kardiovaskulära riskerna för NSAID-klassen, inklusive coxiber, är dosberoende och därmed kan resultaten för celecoxib 200 mg dagligen på sammansatt kardiovaskulär endpoint inte extrapoleras till doseringsregimerna för de högre doserna av celecoxib.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Celecoxib absorberas väl och maximal plasmakoncentration uppnås efter ungefär 2-3 timmar. Intag i samband med måltid (fettrik kost) fördröjer absorptionen av celecoxib med ungefär 1 timme, vilket leder till en T_{max} vid 4 timmar och ökar biotillgängligheten med cirka 20 %.

Hos friska vuxna frivilliga var den totala systemiska exponeringen (AUC) av celecoxib densamma när celecoxib administrerades som intakt kapsel respektive kapselinnehåll strött på äppelmos. Inga signifikanta förändringar av C_{max} , T_{max} eller $T_{1/2}$ sågs efter administrering av kapselinnehåll på äppelmos.

Distribution

Plasmaproteinbindning är ca 97 % vid terapeutiska plasmakoncentrationer och läkemedlet binds företrädesvis inte till erythrocyter.

Metabolism

Metabolismen av celecoxib medieras primärt via cytokrom P450 2C9. I human plasma har tre metaboliter identifierats (inaktiva som COX-1- eller COX-2-hämmare): en primär alkohol, motsvarande karboxylsyra samt dess glukuronidkonjugat.

Cytokrom P450 2C9-aktiviteten är reducerad hos individer med genetiska polymorfismer som leder till reducerad enzymaktivitet, såsom för de homozygota för CYP2C9*3-polymorfismen. I en farmakokinetisk studie med celecoxib 200 mg administrerat en gång dagligen till friska frivilliga, genotypade som antingen CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, eller CYP2C9*3/*3, var medelvärdet av C_{max} och AUC₀₋₂₄ för celecoxib dag 7 cirka 4 respektive 7 gånger högre hos patienter genotypade som CYP2C9*3/*3 jämfört med andra genotyper. AUC₀₋₂₄ för en enkeldos ökade cirka 3 gånger jämfört

med normala metaboliserare i tre separata enkeldosstudier med totalt 5 patienter genotypade som CYP2C9*3/*3. Frekvensen av den homozygota *3/*3-genotypen är uppskattningsvis 0,3-1,0 % bland olika etniska grupper. Celecoxib ska användas med försiktighet till patienter som är eller misstänks vara långsamma CYP2C9-metaboliserare baserat på anamnes/tidigare erfarenhet av andra CYP2C9-substrat (se avsnitt 4.2).

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiska parametrar för celecoxib har observerats mellan äldre afroamerikaner och kaukasier.

Plasmakoncentrationen av celecoxib är förhöjd med ungefär 100 % hos äldre kvinnor (>65 år).

Jämfört med personer med normal leverfunktion hade patienter med lätt nedsatt leverfunktion en genomsnittlig ökning av C_{max} på 53 % och AUC på 26 % för celecoxib. Motsvarande värden hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion var 41 % respektive 146 %. Den metabola kapaciteten hos patienter med lätt till måttlig nedsättning var bäst korrelerad till deras albuminvärden. Behandling bör påbörjas med försiktighet och med lägsta rekommenderade dos till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (serumalbumin 25-35 g/l). Patienter med gravt nedsatt leverfunktion (serumalbumin <25 g/l) har inte studerats och celecoxib är kontraindicerat i denna patientgrupp.

Erfarenheten av celecoxib vid nedsatt njurfunktion är begränsad. Celecoxibs farmakokinetik har inte studerats på patienter med nedsatt njurfunktion, men är sannolikt inte påtagligt förändrad hos dessa patienter. Således rekommenderas försiktighet vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion. Användning av celecoxib är kontraindicerad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Eliminering

Celecoxib elimineras huvudsakligen via metabolism. Mindre än 1 % av dosen utsöndras oförändrad via urin. Den interindividuella variabiliteten i plasmakoncentration är ungefär 10-faldig. Celecoxib uppvisar dos- och tidsberoende farmakokinetik inom det terapeutiska dosområdet. Halveringstiden är 8-12 timmar. Plasmakoncentration vid steady state uppnås inom 5 dagars behandling.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska säkerhetsuppgifter från gängse studier avseende upprepad dostoicitet, mutagenicitet eller karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa utöver de som omnämns i avsnitt 4.4, 4.6 och 5.1 i produktresumén.

Vid orala doser ≥ 150 mg/kg/dag (omkring 2-faldig human exponering vid 200 mg två gånger dagligen enligt uppmätt AUC_{0-24}) orsakade celecoxib en ökad förekomst av kammarseptumdefekter, en sällsynt biverkning, och fosterförändringar som sammanväxta revben, sammanväxta sternebra och missbildade sternebra när kaniner behandlades under hela organogenesen. En dosberoende ökning av diafragmabräck observerades när råttor fick celecoxib vid orala doser ≥ 30 mg/kg/dag (omkring 6-faldig human exponering baserat på AUC_{0-24} vid 200 mg två gånger dagligen) under hela organogenesen. Dessa effekter är förväntade vid prostaglandinsynteshämning. Hos råttor medförde exponering för celecoxib under tidig fosterutveckling pre- och postimplantationsförluster och minskad embryo-/fosteröverlevnad.

Celecoxib utsöndras i mjölk hos råttor. I en peri-postnatal studie på råttor observerades toxicitet hos avkomman.

I en 2-årig toxicitetsstudie sågs en ökning av icke-adrenal trombos hos hanråttor vid höga doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Karragenan (E407)

Natriumlaurilsulfat
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Magnesiumstearat (E470b)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)
Talk (E553b)

Kapselskal:

Underdel:

Gelatin (E441)
Titandioxid (E171)

Överdel Celecoxib Sandoz 100 mg kapsel, hård:

Gelatin (E441)
Titandioxid (E171)
Indigokarmin (E132).

Överdel Celecoxib Sandoz 200 mg kapsel, hård:

Gelatin (E441)
Titandioxid (E171)
Järnoxid, röd (E172)
Järnoxid, gul (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/TE/PVDC/ALU-bliester med 10 hårda kapslar.

Förpackningsstorlekar: 10, 20, 30, 50, 60, 90 eller 100 hårda kapslar i bliester.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

100 mg: 51157

200 mg: 51158

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2014-09-18

Datum för den senaste förnyelsen: 2016-01-13

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-08-12