

**VEDLEGG I**

**LISTE OVER NAVN, LEGEMIDDELFORMER, LEGEMIDDELSTYRKER,  
ADMINISTRASJONSVEI, OG INNEHAVERE AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSER I  
MEDLEMSLANDENE OG NORGE OG ISLAND**

<b>Medlemsland</b>	<b>Innehaver av markedsføringstillatelsen</b>	<b>Legemidlets navn</b>	<b>Styrke</b>	<b>Legemiddelform</b>	<b>Administrasjonsvei</b>
Østerrike	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Østerrike	Celebrex	100mg	Kapsler	Oral bruk
Østerrike	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Østerrike	Celebrex	200mg	Kapsler	Oral bruk
Østerrike	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Østerrike	Solexa	100mg	Kapsler	Oral bruk
Østerrike	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Østerrike	Solexa	200mg	Kapsler	Oral bruk
Belgia	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgia	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Belgia	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgia	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Belgia	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgia	Solexa	100 mg	Kapsler	Oral bruk

<b>Medlemsland</b>	<b>Innehaver av markedsføringstillatelsen</b>	<b>Legemidlets navn</b>	<b>Styrke</b>	<b>Legemiddelform</b>	<b>Administrasjonsvei</b>
Belgia	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgia	Solexa	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Kypros	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Kypros	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Kypros	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Kypros	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Tsjekkia	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Storbritannia	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Tsjekkia	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Storbritannia	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Danmark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danmark	Celebra	100 mg	Kapsler	Oral bruk

<b>Medlemsland</b>	<b>Innehaver av markedsføringstillatelsen</b>	<b>Legemidlets navn</b>	<b>Styrke</b>	<b>Legemiddelform</b>	<b>Administrasjonsvei</b>
Danmark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danmark	Celebra	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Danmark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danmark	Solexa	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Danmark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danmark	Solexa	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Estland	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Estland	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Estland	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Estland	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Finland	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Celebra	100mg	Kapsler	Oral bruk
Finland	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Celebra	200mg	Kapsler	Oral bruk
Finland	Pfizer Oy Tietokuja 4	Solexa	100mg	Kapsler	Oral bruk

Medlemsland	Innehaver av markedsføringstillatelsen	Legemidlets navn	Styrke	Legemiddelform	Administrasjonsvei
Finland	00330 Helsinki Finland  Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Solexa	200mg	Kapsler	Oral bruk
Fankrike	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Fankrike	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Fankrike	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Fankrike	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Fankrike	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Fankrike	Solexa	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Fankrike	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Fankrike	Solexa	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Tyskland	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Tyskland	Celebra	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Tyskland	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Tyskland	Celebra	100 mg	Kapsler	Oral bruk

Medlemsland	Innehaver av markedsføringstillatelsen	Legemidlets navn	Styrke	Legemiddelform	Administrasjonsvei
Tyskland	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Tyskland	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Tyskland	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Tyskland	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Hellas	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Hellas	Celebrex	100mg	Kapsler	Oral bruk
Hellas	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Hellas	Celebrex	200mg	Kapsler	Oral bruk
Hellas	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Hellas	Aclarex	100mg	Kapsler	Oral bruk
Hellas	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Hellas	Aclarex	200mg	Kapsler	Oral bruk
Ungarn	Pfizer Kft. Alkotás utca 53. MOM Park "F" Épület	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral bruk

<b>Medlemsland</b>	<b>Innehaver av markedsføringstillatelsen</b>	<b>Legemidlets navn</b>	<b>Styrke</b>	<b>Legemiddelform</b>	<b>Administrasjonsvei</b>
	H-1123 Budapest Ungarn				
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danmark	Celebra	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danmark	Celebra	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Irland	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irland	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Irland	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irland	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Irland	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irland	Solexa	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Irland	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irland	Solexa	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Italia	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italia	Artilog	100 mg	Kapsler	Oral bruk

<b>Medlemsland</b>	<b>Innehaver av markedsføringstillatelsen</b>	<b>Legemidlets navn</b>	<b>Styrke</b>	<b>Legemiddelform</b>	<b>Administrasjonsvei</b>
Italia	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italia	Artilog	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Italia	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italia	Artrid	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Italia	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italia	Artrid	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Italia	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Italia	Solexa	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Italia	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Italia	Solexa	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Italia	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italia	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral bruk



<b>Medlemsland</b>	<b>Innehaver av markedsføringstillatelsen</b>	<b>Legemidlets navn</b>	<b>Styrke</b>	<b>Legemiddelform</b>	<b>Administrasjonsvei</b>
Italia	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italia	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Latvia	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ England	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Latvia	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ England	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Litauen	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Litauen	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Litauen	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Litauen	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Luxemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgia	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral bruk

<b>Medlemsland</b>	<b>Innehaver av markedsføringstillatelsen</b>	<b>Legemidlets navn</b>	<b>Styrke</b>	<b>Legemiddelform</b>	<b>Administrasjonsvei</b>
Luxemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgia	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Luxemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgia	Solexa	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Luxemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgia	Solexa	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Malta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Hellas	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Malta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Hellas	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Norge	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norge	Celebra	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Norge	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norge	Celebra	200 mg	Kapsler	Oral bruk

<b>Medlemsland</b>	<b>Innehaver av markedsføringstillatelsen</b>	<b>Legemidlets navn</b>	<b>Styrke</b>	<b>Legemiddelform</b>	<b>Administrasjonsvei</b>
Polen	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannia	Celebrex	100mg	Kapsler	Oral bruk
Polen	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannia	Celebrex	200mg	Kapsler	Oral bruk
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugal	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugal	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Portugal	Lab. Medinfar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugal	Solexa	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Portugal	Lab. Medinfar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugal	Solexa	200 mg	Kapsler	Oral bruk

<b>Medlemsland</b>	<b>Innehaver av markedsføringstillatelsen</b>	<b>Legemidlets navn</b>	<b>Styrke</b>	<b>Legemiddelform</b>	<b>Administrasjonsvei</b>
Slovakia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannia	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Slovakia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannia	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Slovenia	Pfizer Luxemburg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luxemburg	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Slovenia	Pfizer Luxemburg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luxemburg	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Spania	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La MOral brukeja 28108 Alcobendas, Madrid Spania	Celebrex	100mg	Kapsler	Oral bruk
Spania	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La MOral brukeja 28108 Alcobendas, Madrid Spania	Artilog	100mg	Kapsler	Oral bruk
Spania	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La MOral brukeja	Celebrex	200mg	Kapsler	Oral bruk

Medlemsland	Innehaver av markedsføringstillatelsen	Legemidlets navn	Styrke	Legemiddelform	Administrasjonsvei
	28108 Alcobendas, Madrid Spania				
Spania	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La M 28108 Alcobendas, Madrid Spania	Artilog	200mg	Kapsler	Oral bruk
Sverige	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Sverige	Celebra	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Sverige	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Sverige	Celebra	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Sverige	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Sverige	Solexa	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Sverige	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Sverige	Solexa	200 mg	Kapsler	Oral bruk

<b>Medlemsland</b>	<b>Innehaver av markedsføringstillatelsen</b>	<b>Legemidlets navn</b>	<b>Styrke</b>	<b>Legemiddelform</b>	<b>Administrasjonsvei</b>
Sverige	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Sverige	Celora	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Sverige	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Sverige	Celora	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Sverige	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Sverige	Aclarix	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Sverige	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Sverige	Aclarix	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Nederland	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederland	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Nederland	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederland	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral bruk

<b>Medlemsland</b>	<b>Innehaver av markedsføringstillatelsen</b>	<b>Legemidlets navn</b>	<b>Styrke</b>	<b>Legemiddelform</b>	<b>Administrasjonsvei</b>
Nederland	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederland	Solexa	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Nederland	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederland	Solexa	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Storbritannia	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannia	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Storbritannia	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannia	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral bruk
Storbritannia	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannia	Solexa	100 mg	Kapsler	Oral bruk
Storbritannia	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannia	Solexa	200 mg	Kapsler	Oral bruk

**VEDLEGG III**  
**PREPARATOMTALE**



## 1. LEGEMIDLETS NAVN

{INVENTED NAME, see Annex I} 100 mg kapsel, hard.

{INVENTED NAME, see Annex I} 200 mg kapsel, hard.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 100 mg eller 200 mg celekoksib

For hjelpestoffer, se 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Ugjennomsiktige, hvite med to blå striper merket 7767 og 100 (INVENTED NAME 100 mg).

Ugjennomsiktige, hvite med to gulfargete striper merket 7767 og 200 (INVENTED NAME 200 mg).

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Symptomlindring ved behandling av artrose eller reumatoid artritt.

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

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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 (4.3, 4.4, 4.8 og 5.1).

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

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

Maksimal anbefalt døgndose er 400 mg for begge indikasjoner.

{INVENTED NAME} kan tas med eller uten mat.

*Eldre (>65 år):* Som hos yngre voksne, bør 200 mg daglig benyttes ved oppstart av behandling. Dosen kan, hvis nødvendig, senere økes til 200 mg to ganger daglig. Særlig forsiktighet skal utvises hos eldre med kroppsvekt lavere enn 50 kg (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsatt leverfunksjon:* Behandling bør initieres med halvparten av anbefalt dose til pasienter med fastslått moderat nedsatt leverfunksjon med serum-albumin 25-35 g/L. Erfaring hos slike pasienter begrenser seg til pasienter med cirrhose. (Se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

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

Barn: Celekoksib er ikke indisert til bruk hos barn.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Kjent overfølsomhet for aktiv substans eller for noen av hjelpestoffene (se pkt. 6.1).

Kjent overfølsomhet for sulfonamider.

Aktivt peptisk sår eller gastrointestinal (GI) blødning.

Pasienter som tidligere har hatt astma, akutt rhinitt, nasale polypper, angioneurotisk ødem, urtikaria eller andre allergilignende reaksjoner etter å ha tatt acetylsalisylsyre eller NSAIDs, inklusive COX-2-(syklooksygenase-2-)hemmere.

Under graviditet og til kvinner som kan bli gravide dersom de ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.5). Celekoksib er vist å kunne forårsake misdannelser hos de to dyrearter som er undersøkt (se pkt. 4.6 og 5.3). Risikopotensialet ved graviditet hos mennesker er ukjent, men kan ikke utelukkes.

Amming (se pkt. 4.6 og 5.3).

Alvorlig nedsatt leverfunksjon (serum-albumin < 25 g/L eller Child-Pugh  $\geq 10$ ).

Pasienter med estimert renal kreatininclearance < 30 ml/min

Inflammatorisk tarmsykdom.

Hjertesvikt (NYHA II-IV).

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

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Øvre gastrointestinale komplikasjoner (perforasjoner, sår eller blødninger (PUB's)), noen med fatale følger, har forekommet hos pasienter behandlet med celekoksib. Forsiktighet anbefales ved behandling hos pasientene som har størst risiko for å utvikle gastrointestinale komplikasjoner med NSAIDs; eldre, pasienter som bruker andre NSAIDs eller acetylsalisylsyre samtidig, eller pasienter som tidligere har hatt gastrointestinal sykdom, som sår eller GI-blødning. Det er en ytterligere økt risiko for gastrointestinale bivirkninger (gastrointestinal sårdannelse eller andre gastrointestinale komplikasjoner) hvis celekoksib tas samtidig med acetylsalisylsyre (også ved lave doser). En signifikant forskjell i gastrointestinal sikkerhet mellom selektive COX-2-hemmere + acetylsalisylsyre og NSAIDs + acetylsalisylsyre er ikke vist i kliniske langtidsstudier (se pkt. 5.1).

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

Fordi kardiovaskulær risiko ved bruk av celekoksib kan øke med dose og behandlingsvarighet, skal kortest mulig behandlingsvarighet og laveste effektive døgndose benyttes. Pasientens behov for symptomlindring og effekten av behandling skal revurderes jevnlig, spesielt hos pasienter med artrose (se pkt. 4.2, 4.3, 4.8 og 5.1)

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

Som for andre legemidler som hemmer prostaglandinsyntesen, er væskeretensjon og ødem observert hos pasienter som tar celekoksib. Celekoksib bør derfor brukes med forsiktighet til pasienter med tidligere hjertesvikt, venstre ventrikkeldysfunksjon eller hypertensjon, og hos pasienter med preeksisterende ødem av annen årsak, ettersom prostaglandinhemming kan medføre forverring av nyrefunksjon og væskeretensjon. Forsiktighet er også nødvendig hos pasienter som tar diuretika eller som på annen måte har risiko for hypovolemi.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon, og spesielt nedsatt hjertefunksjon er mer sannsynlig hos eldre. Tilfredsstillende medisinsk tilsyn bør derfor opprettholdes. Kliniske studier med celekoksib har vist renale effekter liknende de observert med sammenlignbare NSAIDs.

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

Celekoksib hemmer CYP2D6. Selv om det ikke er en sterk hemmer av dette enzymet, kan dosereduksjon være nødvendig for individuelt dose-titrerte legemidler som metaboliseres via CYP2D6 (se pkt. 4.5). Pasienter som er kjent å ha langsom metabolisme via CYP2C9 bør behandles med forsiktighet. (Se pkt. 5.2).

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

Celekoksib kan maskere feber og andre tegn på inflammasjon.

Hos pasienter som samtidig behandles med warfarin, har tilfeller av alvorlig blødning inntruffet. Forsiktighet bør derfor utvises ved kombinasjon av celekoksib med warfarin og andre antikoagulantia (se pkt. 4.5).

{INVENTED NAME} 100 mg og 200 mg kapsler inneholder laktose (henholdsvis 149,7 mg og 49,8 mg). Pasienter med sjeldne arvelige lidelser som galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette preparatet.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

##### *Farmakodynamiske interaksjoner*

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

Blødningstilfeller assosiert med økt protrombintid er rapportert, hovedsakelig hos eldre pasienter som

fikk celekoksib samtidig med warfarin, noen av dem var fatale.

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

Det har vært antydning at samtidig administrasjon av NSAIDs og ciklosporin eller tacrolimus kan øke den nefrotoksiske effekten av ciklosporin og tacrolimus. Nyrefunksjon bør følges når celekoksib kombineres med slike legemidler.

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

#### *Farmakokinetiske interaksjoner*

##### *Effekter av celekoksib på andre legemidler*

Celekoksib er en hemmer av CYP2D6. Ved celekoksib-behandling økte plasmakonsentrasjonen av CYP2D6-substratet dekstrometorfan med 136%. Plasmakonsentrasjoner av legemidler som er substrater for dette enzymet kan øke ved samtidig behandling med celekoksib. Eksempler på legemidler som metaboliseres via CYP2D6 er antidepressiva (trisykliske og SSRI'er), neuroleptika, antiarytmika etc. Det kan være nødvendig å redusere dosen av CYP2D6-substrater som er individuelt dose-titrerte ved initiering av behandling med celekoksib, eller øke dosen ved avslutning av celekoksib-behandling.

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

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

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

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

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

##### *Effekter av andre legemidler på celekoksib*

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

karbamazepin og barbiturater, kan redusere plasmakonsentrasjonen av celekoksib.

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

#### **4.6 Graviditet og amming**

Ingen kliniske data foreligger fra eksponering under graviditet for celekoksib. Dyrestudier på rotter og kaniner har vist reproduksjonstoksisitet, inklusive misdannelser (se pkt. 4.3 og 5.3). 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. Celekoksib er kontraindisert ved graviditet og til kvinner som kan bli gravide (se pkt. 4.3 og 4.4). Dersom en kvinne blir gravid under behandling, skal celekoksibbehandlingen avsluttes.

Ingen studier foreligger om utskillelse av celekoksib i human morsmelk. Celekoksib utskilles i morsmelk hos diegivende rotter i konsentrasjoner omtrent som i plasma. Kvinner som tar celekoksib skal ikke amme.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

Pasienter som opplever svimmelhet, vertigo eller trøtthet ved bruk av celekoksib, bør unngå å kjøre eller betjene maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

Omtrent 7400 pasienter ble behandlet med celekoksib i kontrollerte studier, og av disse ble ca. 2300 behandlet i ett år eller lenger. Følgende reaksjoner er rapportert hos pasienter som ble behandlet med celekoksib i 12 kontrollerte studier som inkluderte placebo og/eller aktiv kontrollgruppe. Bivirkningene som er listet nedenfor hadde en forekomst lik eller høyere enn placebo. Antallet som avbrøt behandling på grunn av bivirkninger var 7,1% for pasienter som fikk celekoksib, og 6,1% for pasienter som fikk placebo.

Andre reaksjoner rapportert fra erfaring etter markedsføring hos >70 millioner behandlede pasienter inkluderte hodepine, kvalme, artralgi og reaksjonene listet som svært sjeldne i kursiv nedenfor.

[*Svært vanlige (>1/10), vanlige (≥1/100, <1/10), mindre vanlige (≥1/1000, <1/100), sjeldne (≥1/10 000, <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000 inkludert isolerte tilfeller.)*]

##### Infeksiøse og parasitære sykdommer

Vanlige: sinusitt, øvre luftveisinfeksjon

Mindre vanlige: urinveisinfeksjon

##### Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlige: anemi

Sjeldne: leukopeni, trombocytopeni

Svært sjeldne: *pancytopeni*

##### Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: *alvorlig allergiske reaksjoner, anafylaktisk sjokk*

##### Stoffskifte – og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige: hyperkalemi

##### Psykiatriske lidelser

Vanlige: søvnløshet

Mindre vanlige: angst, depresjon, trøtthet

Svært sjeldne: *forvirring, hallusinasjoner*

#### Neurologiske sykdommer

Vanlige: svimmelhet

Mindre vanlige: tåkesyn, hypertoni, parestesi

Sjeldne: ataksi, smaksforandring

Svært sjeldne: *forverret epilepsi, aseptisk meningitt, ageusi, anosmi*

#### Sykdommer i øre- og labyrint

Mindre vanlig: tinnitus

Svært sjeldne: *nedsatt hørsel*

#### Hjertesykdommer

Mindre vanlige: hjerteinfarkt\*, hjertesvikt, palpitasjoner

#### Karsykdommer

Mindre vanlige: hypertensjon, forverring av hypertensjon

Sjeldne: iskemisk slag\*

Svært sjeldne: *vaskulitt*

#### Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: faryngitt, rhinitt

Mindre vanlige: hoste, dyspné

Svært sjeldne: *bronkospasme*

#### Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: abdominalsmerter, diaré, dyspepsi, flatulens

Mindre vanlige: forstoppelse, raping, gastritt, stomatitt, brekninger, forverring av gastrointestinal inflammasjon

Sjeldne: duodenal-, ventrikel-, øsofageal- og intestinalsårdannelse, sårdannelse i tykktarm, dysfagi, intestinal perforasjon, øsofagitt, melena

Svært sjeldne: *gastrointestinal blødning, akutt pankreatitt, kolitt/forverret kolitt*

#### Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlig: unormal leverfunksjon

Svært sjeldne: *hepatitt, gulsott, leversvikt*

#### Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: utslett

Mindre vanlige: urtikaria

Sjeldne: alopeci, fotosensitivitet

Svært sjeldne: *angioødem, eksfoliativ dermatitt, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, epidermal nekrolyse*

#### Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre vanlige: leggekramper

Svært sjeldne: *myositt*

#### Sykdommer i nyre og urinveier

Svært sjeldne: *akutt nyresvikt, interstitiell nefritt*

#### Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Svært sjeldne: *menstruasjonsforstyrrelser*

#### Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: perifert ødem/væskeretensjon

#### Undersøkelser

Mindre vanlige: økning i ASAT og ALAT, økning av serum-kreatinin og urinstoff

\*I en analyse ble data fra 20 placebo kontrollerte studier som inkluderte pasienter med artrose og reumatoid artritt med varighet fra mer enn 2 uker til opptil ett år, kombinert. Analysen viste en økt forekomst av hjerteinfarkt på 0,7 hendelser pr. 1000 pasient (sjelden) hos pasienter behandlet med celekoksib 200 eller 400 mg daglig sammenlignet med placebo. Det var ingen økt forekomst av slag.

Midlertidige data fra to studier i pasienter med kolorektale polypper behandlet med celekoksib 400 mg daglig (se pkt. 5.1) viste en økt forekomst av hjerteinfarkt på 7 hendelser pr. 1000 pasient i løpet av 3 år sammenlignet med placebo (mindre vanlig). I de samme studiene, var den økte forekomsten av tydelige identifiserte iskemiske slag for dosen 400 mg daglig (inkluderte ikke hendelser som besto av blødninger eller var av ukjent etiologi) 0,5 hendelser pr. 1000 i løpet av 3 år (sjelden). For alle slagene, var det ingen økt forekomst ved behandling med celekoksib sammenlignet med placebo.

#### 4.9 Overdosering

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: ATC-kode: M01A H01

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

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

Forskjellen i effekt på plateaggregering mellom enkelte COX-1 hemmende NSAIDs og selektive COX-2-hemmere, kan være av klinisk betydning hos pasienter med risiko for tromboemboliske hendelser. Selektive COX-2-hemmere reduserer dannelsen av systemisk (og derfor muligens endotelial) prostasyklin uten å påvirke tromboksen i blodplatene.

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

En doseavhengig effekt på TxB<sub>2</sub>-dannelse er observert etter høye doser celekoksib. Imidlertid hadde celekoksib ingen effekt på plateaggregering og blødningstid sammenlignet med placebo ved gjentatt dosering med 600 mg to ganger daglig (tre ganger den høyeste anbefalte dose) hos friske frivillige.

Flere kliniske studier er utført som bekrefter effekt og sikkerhet ved artrose og reumatoid artritt. Celekoksib ble evaluert for behandling av inflammasjon og smerte ved artrose i kne og hofte hos omlag 4200 pasienter i opptil 12 uker i placebo- og aktivt kontrollerte studier. Det ble også evaluert

med hensyn på behandling av inflammasjon og smerte ved RA hos omlag 2100 pasienter i opptil 24 uker i placebo- og aktivt kontrollerte studier. Ved daglige doser på 200 mg - 400 mg ga celekoksib smertelindring innen 24 timer etter dosering. Fem randomiserte dobbelt-blinde kontrollerte studier er utført som inkluderte planlagte øvre gastrointestinal-endoskopier hos omlag 4500 pasienter som ikke hadde sår initalt (celekoksibdoser fra 50 mg – 400 mg to ganger daglig). I tolv-ukers endoskopistudier var celekoksib (100 – 800 mg per dag) forbundet med en signifikant lavere risiko for gastroduodenale sår sammenlignet med naproxen (1000 mg per dag) og ibuprofen (2400 mg per dag). Dataene var ikke konsistente sammenlignet med diklofenak (150 mg per dag). I to av tolv-ukers studiene var prosent pasienter med endoskopiske gastroduodenale sår ikke signifikant forskjellig for placebo og celekoksib 200 mg to ganger daglig eller 400 mg to ganger daglig.

I en prospektiv langvarig sikkerhetsstudie (6 til 15 måneders varighet, CLASS-studie), fikk 5800 artrose- og 2200 RA-pasienter celekoksib 400 mg to ganger daglig (henholdsvis 4 ganger og 2 ganger anbefalt artrose- og RA-dose), ibuprofen 800 mg tre ganger daglig eller diklofenak 75 mg to ganger daglig (begge ved terapeutiske doser). Tjueto prosent av de inkluderte pasientene tok samtidig lavdose acetylsalisylsyre ( $\leq 325$  mg /dag), primært som kardiovaskulær profylakse. For det primære endepunktet kompliserte sår (definert som gastrointestinal blødning, perforasjon eller obstruksjon) var celekoksib ikke signifikant forskjellig fra hverken ibuprofen eller diklofenak individuelt. I den kombinerte NSAID-gruppen var det heller ingen statistisk signifikant forskjell i kompliserte sår (relativ risiko 0,77, 95 % konfidensintervall 0,41-1,46, basert på hele studiens varighet). For det kombinerte endepunktet kompliserte og symptomatiske sår, var insidensen signifikant lavere i celekoksib-gruppen sammenlignet med NSAID-gruppen, relativ risiko 0,66, 95 % konfidensintervall 0,45-0,97, men ikke mellom celekoksib og diklofenak. Pasientene på celekoksib og samtidig lavdose acetylsalisylsyre opplevde 4 ganger høyere frekvens av kompliserte sår sammenlignet med de som sto på celekoksib alene. Insidensen av klinisk signifikant reduksjon i hemoglobin ( $>2$ g/dl), bekreftet ved gjentatte tester, var signifikant lavere hos pasienter på celekoksib sammenlignet med NSAID-gruppen, relativ risiko 0,25, 95 % konfidensintervall 0,17-0,48. Den signifikant lavere insidensen av denne hendelsen med celekoksib ble opprettholdt med eller uten bruk av acetylsalisylsyre.

Pågående kliniske studier: Midlertidig sikkerhetsinformasjon er tilgjengelig fra tre langtidsstudier hvor celekoksib ble benyttet til behandling av pasienter med sporadiske adenomatøse polypper eller hos pasienter som var predisponert for utvikling av Alzheimers sykdom. I en av de tre studiene, APC-studien (forebygging av sporadiske kolorektale adenomer med celekoksib), ble det observert en doserelatert økning i kardiovaskulære hendelser (hovedsakelig hjerteinfarkt) sammenlignet med placebo ved dosene 200 mg to ganger daglig og 400 mg to ganger daglig. Den økte risikoen ble tydelig etter omtrent ett års behandling. Den relative risikoen (RR) for det kombinerte endepunktet (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt eller slag) var 3,4 (95% CI 1,4-8,5) for den høyeste dosen og 2,5 (95% CI 1,0-6,4) for den laveste dosen celekoksib sammenlignet med placebo. Den absolutte risikoen for det sammensatte endepunktet var 3,0% for den høyeste dosen med celekoksib, 2,2% for den laveste dosen celekoksib og 0,9% for placebo. Midlertidige data fra de andre to langtidsstudiene viste ikke en signifikant økning i kardiovaskulær risiko ved bruk av celekoksib 200 mg to ganger daglig og 400 mg daglig sammenlignet med placebo. Denne informasjonen vil bli oppdatert når endelige data er tilgjengelig.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Celekoksib absorberes bra, og maksimal plasmakonsentrasjon nås etter ca 2-3 timer. Dosering med mat (fettrik kost) forsinket absorpsjonen med ca. en time.

Celekoksib elimineres hovedsakelig via metabolisme. Mindre enn 1 % av dosen utskilles uforandret i urin. Den inter-individuelle variasjon ved eksponering av celekoksib er omlag 10-fold. Celekoksib viser dose- og tidsuavhengig farmakokinetikk i det terapeutiske doseringsområde. Plasmaproteinbinding er ca. 97 % ved terapeutiske plasmakonsentrasjoner, og legemidlet bindes ikke fortrinnsvis til erytrocytter. Eliminasjonshalveringstiden er 8-12 timer. Steady-state plasmakonsentrasjoner nås innen 5 dagers behandling. Kun modersubstansen er farmakologisk aktiv. De viktigste sirkulerende metabolittene har ingen detekterbar hemmende aktivitet på COX-1 eller



COX-2.

Celekoksib metaboliseres i leveren via hydroksylering, oksidasjon og noe via glukuronisering. Fase-I-metabolismen katalyseres hovedsakelig av CYP 2C9. Det finnes en genetisk polymorfi av dette enzymet. Mindre enn 1 % av befolkningen har langsom metabolisme og har enzym med nedsatt aktivitet. Plasmakonsentrasjonen av celekoksib er sannsynligvis markant forhøyet hos slike pasienter. Pasienter som er kjent å ha langsom metabolisme via CYP2C9 bør behandles med forsiktighet.

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

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

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

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

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Konvensjonelle embryo-føtale toksisitetstudier viste en doseavhengig forekomst av diafragmabrokk hos rottefostre og kardiovaskulære misdannelser hos kaninfostre ved systemisk eksponering av fritt legemiddel omtrent 5 ganger (rotte) og 3 ganger (kanin) høyere enn den som oppnås ved den maksimalt anbefalte daglige dose til mennesker (400 mg). Diafragmabrokk ble også sett i en peri-postnatal toksisitetstudie hos rotter, som inkluderte eksponering i den organogenetiske periodne. I den sistnevnte studien, ved laveste systemeksponering hvor dette avviket oppsto hos et enkelt dyr, var den estimerte marginen 3 ganger i forhold til anbefalt daglig human dose.

Hos dyr ga eksponering med celekoksib under tidlig embryoutvikling preimplantasjons- og postimplantasjonstap. Disse effektene er forventet ved hemming av prostaglandinsyntese.

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

Basert på konvensjonelle toksisitetstudier, genotoksitet eller karsinogenisitet, ble det ikke observert noen spesiell risiko for mennesker utover det beskrevet i andre avsnitt av denne preparatomtalen. I en to-årig toksisitetstudie ble det sett en økning i nonadrenal trombose i hannrotter ved høye doser.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapsler 100 mg inneholder laktosemonohydrat, natriumlaurylsulfat, povidon K30, krysskarmellose-natrium og magnesiumstearat. Kapselskall inneholder gelatin, titandioksid (E171), trykkfarge inneholder indigotin (E132).

Kapsler 200 mg inneholder laktosemonohydrat, natriumlaurylsulfat, povidon K30, krysskarmellose-natrium og magnesiumstearat. Kapselskall inneholder gelatin, titandioksid (E171), trykkfarge inneholder jernoksid (E172).

## **6.2 Uforlikelighet**

Ikke aktuelt

## **6.3 Holdbarhet**

3 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Skal ikke oppbevares over 30°C

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Klar eller ikke gjennomsiktig (opaque) PVC blister eller kaldpresset aluminiumfolieblister. Pakninger på 2, 5, 6, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 10x10, 10x30, 10x50, 1x50 (endose), 1x100 (endose).

HDPE tablettboks: Pakning på 500 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

## **6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering**

Ingen spesielle instruksjoner for bruk.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

## **8. MT-NUMMER (NUMRE)**

## **9. MT-DATO FOR FØRSTE GANG/SISTE FORNYELSE**

## **10. OPPDATERINGSDATO**